

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1958

THESE

258

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Wertenschlag Claude, né le 10 Mai 1929 à
Mulhouse (Haut-Rhin)

Présentée et soutenue publiquement le 1958

Rôle de l'anoxie dans les stades précoces
du développement de l'oeuf chez les Amphi-
biens, chez les Oiseaux, et chez les Marni-
fères.

Président: Monsieur A. GIROUD, Professeur.

Imprimé par : ASSOCIATION CORPORATIVE DES ETUDIANTS EN SCIENCES
II, rue de la Huchette PARIS 5°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1958

THESE

N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Wertenschlag Claude, né le 10 Mai 1929 à
Mulhouse (Haut-Rhin)

Présentée et soutenue publiquement le 1958

Rôle de l'anoxie dans les stades précoces
du développement de l'oeuf chez les Amphi-
biens, chez les Oiseaux, et chez les Marmi-
fères.

Président: Monsieur A. GIROUD, Professeur.



Imprimé par : ASSOCIATION CORPORATIVE DES ETUDIANTS EN SCIENCES
II, rue de la Huchette PARIS 5°

MM. PENARD (H.), BROCC (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.),
 CARNOT (P.), CHABROL (Et.), CHAMPY (C.), CHEVASSU (M.), DEBRE (R.),
 DELBET (P.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN
 (E.), HARVIER (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (Ch.), LEMAITRE (F.),
 LEVY-SOLAL (E.), LHERITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION
 (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MOLON (P.), OLIVIER
 (E.), RICHET (Ch.), SANNIE (Ch.), SEZARY (A.), TANON (L.), VELTER
 (E.).

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut

ASSEESSEUR Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELA RUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Beaujon	SICARD (A.)
Cochin	QUENU (J.)
Cliniques chirurgicales Hôtel-Dieu	MENEGAUX (G.)
Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	de GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants ...	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses ..	MOLIARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques ..	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)

	Bichat	JUSTIN-BESANCON (L.)
	Broussais	DE GENNES (L.)
Cliniques médicales	Cochin	MOREAU (R.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Clinique médicale d'hydro- climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)	
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des ma- ladies de la nutrition	BOULIN (R.)	
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)	
	Baudelocque	LACOLME (M.)
Cliniques obstétricales		
	Port-Royal	VARANGOT (J.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	LANTUEJOUL (P.)	
Clinique d'ophtalmologie	RENARD (G.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique ...	AUBIN (A.)	
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E.)	
Clinique psychiatrique infantile ...	HEUYER (C.)	
Clinique de puériculture	LELONG (M.)	
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)	
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)	
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)	
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)	
Clinique Urologique	FEY (B.)	
Embryologie	GIROUD (A.)	
Génétique médicale	LAMY (M.)	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIE (P.)	
Histologie	VERNE (J.)	
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)	
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)	
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)	
Médecine du travail	DESOLLE (H.)	
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)	
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)	
Pathologie exotique	LAVIER (G.)	
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)	
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)	
Pathologie médicale	DECOURT (J.)	

Pathologie et thérapeutique	
générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et	
matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale	
(chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROLL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II.~ PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCE-AGREGES ET AGREGES

Anatomie	DELMAS (A.), pr.s.ch. CABROL (C.) DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle. P.), pr.s.ch. BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	NEVOT (A.), pr.s.ch. CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr.s.ch. DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA (R.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (F.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histologie	COUJARD (R.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.), pr.s.ch. DEPARIS (M.), pr.s.ch.
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr.s.ch. GAULTIER (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRASSET (J.) LE LORIER (F.) LEPAGE (F.) MERGER (R.) MORIN (F.) RAVINA (J.) ROBEY (M.)

Ophtalmologie	BREGÉAT (P.)
	DESVIGNES (P.)
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie	AUBRY (M.)
	MADURO (R.)
Parasitologie	BRUMPT (J.C.)
	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	ABOULKER (P.)
	BARCAT (J.)
	BAUMANN (J.)
	CAUCHOIX (J.)
	DUBOST (C.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GERMAIN (A.)
	GOSSET (J.)
	LAURENCE (G.)
	LORTAT-JACOB (J.)
	MATHEY (J.)
	OLIVIER (Cl.)
	POILLEUX (F.)
	THOMERET (G.)
	VERNE (J.M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
	MAURICE (P.)
Pathologie médicale	BOUDIN (G.)
	BOUVIER (J.B.)
	BRICAIRE (H.)
	BRISSAUD (H.)
	CASTAIGNE (P.)
	CONTE (M.)
	DEROT (M.)
	DOMART (A.)
	LAMOTTE (M.)
	LAROCHE (C.P.)
	MACREZ (Cl.)
	MILLIEZ (P.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	RAMBERT (P.)
	ROYER (P.)
	THIEFFRY (St.)
	TURIAE (J.)
	WOLFRUM (R.)
Pédiatrie	JOSEPH (R.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKY (Cl.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.), pr.s.ch.
	LEVY (Mlle.J.), pr.s.ch.

Physiologie	BARJETON (D.), pr.s.ch.
	PARROT (J.), pr.s.ch.
	DEJOURS (P.)
Physique médicale	DJOURNO (A.), pr.s.ch.
	GOUGEROT (L.)
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	MICHAUX (L.)
Rhumatologie	DELBAPRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.)
	CHAPUT (Mme. A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
Urologie	KUSS (R.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Clinique chirurgicale	AMELINE (A.)
	HUGUIER (J.)
	LEGER (L.)
	PADOVANI (P.)
	ROUX (M.)
Clinique médicale	DREYFUS (Gilbert)
	HAGUENAU (J.), pr.s.ch.
	KOURILSKY (R.)
	MARCHAL (G.)
Clinique neurologique	DE SEZE (S.)
Clinique obstétricale	MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)

Secrétaire général de la faculté	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Mlle. CHAINPREULL (G.)

Conservateur,	
chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle. GOLCHON (A.)
Bibliothécaires	Mlles. DUMAITRE (P.)
	LAURENT (H.)
	LE NOIR (G.)
	QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556011_0032

A la mémoire de nos parents.

A notre femme.

A nos beaux-parents.

A nos Maîtres,

et en particulier,

A Monsieur le Professeur L. GIROUD,

qui nous a fait le grand honneur de bien vouloir présider cette thèse et de nous faire bénéficier de sa haute compétence.

A Monsieur le Professeur J. Barjaton,

qui, dans le peu de temps où il nous fut imparti de travailler sous sa direction, a su graver dans notre esprit les bases fondamentales de la démarche scientifique.

A Monsieur le Professeur H. Baruk,

qui nous initia à la clinique neuro-psy-chiatrique.

A Monsieur le Docteur Castel, de Brest,

le séjour fait dans son service restera l'un des meilleurs souvenirs de nos études médicales.

A Monsieur le Commandant A. Barusseau
en témoignage de notre respectueuse amitié.

INTRODUCTION

Dans le présent travail est exposée une synthèse des recherches effectuées dans ces dix dernières années par des auteurs de langues française, anglaise, allemande et japonaise, sur l'influence que peut exercer l'anoxie lorsqu'elle affecte l'oeuf des Amphibiens, des Oiseaux et des Mammifères dans les stades précoces du développement.

L'intention des auteurs qui ont entrepris ces travaux n'était pas de chercher à approfondir les connaissances actuelles en Embryologie pure, mais de trouver dans l'expérimentation animale quelque argument capable d'éclairer la genèse des malformations congénitales de l'homme.

L'auteur du présent travail n'a point la prétention d'être exhaustif. Seuls ont été pris en considération les auteurs dont les buts n'étaient pas trop éloignés des soucis du clinicien. Et si certains problèmes, de caractère trop général, ont été simplement évoqués, ce ne fut pas sans quelque regret, car des questions fort passionnantes n'ont pu ainsi recevoir le développement qu'elles mériteraient.

Mais, dans l'intérêt de la clinique, l'accent fut seul mis sur les données capables de venir s'insérer de façon immédiate dans la pensée et les gestes quotidiens du médecin.

TABLE

LES EXPERIENCES

CONDITIONS GENERALES	4
VUE D'ENSEMBLE	6
CHEZ LES AMPHIBIENS	7
CHEZ LES OISEAUX	8
Etude de l'anoxie pure	8
Etudes générales	9
Etudes particulières	17
Malformations du système nervex central	17 (et 21)
Malformations cardio- vasculaires	18 (et 21)
Etude de l'action du gaz carbonique	18
CHEZ LES MAMMIFERES	22
Conditions techniques	22
Résultats	24
dont:	
Malformations vasculaires	33
Malformations du rachis	36
Malformations oculaires et fibroplasie rétro-lentale	56
Malformations du système nervex central	39

SYNTHESE	40
----------------	----

INTERPRETATION

Loi des stades	43
----------------------	----

Etudes histo-chimiques	43
Anhydrase carbonique	44
Malformations du système nerveux central ...	46
Malformations vasculaires	46
Hyperplasie réactionnelle et hypertrophie cardiaque des hautes altitudes	49

SIGNIFICATION EN PATHOLOGIE HUMAINE	52
---	----

CONCLUSIONS	61
-------------------	----

BIBLIOGRAPHIE	62
---------------------	----

LES EXPERIENCES

CONDITIONS GENERALES

I. Les expériences ont porté sur des Amphibiens (II, VIII, IX, XI, XIII, XIV, XV), sur des Oiseaux (I, IV, V, VI, XII, XVI, XVII) et sur des Mammifères (III, VI, VII, XVIII, XIX, XX, XXI).

II. En ce qui concerne la méthode mise en oeuvre pour provoquer l'anoxie, deux groupes d'expériences doivent être distingués:

La plupart des auteurs ont soumis en vase clos des oeufs artificiellement incubés ou des femelles gestantes soit à un mélange gazeux de pression égale à la pression atmosphérique ambiante, mais modifié dans sa composition centésimale en oxygène et en azote, dans le sens d'une diminution du pourcentage de l'oxygène par rapport au taux de ce gaz habituellement présent dans l'air inspiré (I, IV, V, VIII, X, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII); soit à une atmosphère de composition centésimale normale, mais de pression inférieure à la pression barométrique du niveau de la mer (II, III, VI, VII, XI, XVIII, XIX, XX).

L'un des auteurs, usant du premier procédé, a fait au surplus intervenir des taux variables de gaz carbonique en excès (V).

Les deux procédés ayant sans aucun doute entraîné une chute de la pression partielle de l'oxygène, il reste à savoir s'il s'en est ensuivi une anoxie qui lui fut proportionnelle. Dans le cas des Amphibiens, comme dans celui des Oiseaux, dont les oeufs ne sont séparés de l'air ambiant que par leur enveloppe, la réponse semble pouvoir être affirmative.

Dans le cas des Mammifères, par l'intermédiaire du placenta, entre l'oeuf et l'air ambiant s'interpose le sang de la mère, et le degré de l'anoxie foetale est fonction du degré de l'anoxémie maternelle. Mais : §§ d'une part, lorsque la saturation en oxygène baisse dans le sang de la mère, une vaso-dilatation des vaisseaux placentaires se produit, d'où résultent un ralentissement du flux sanguin et une augmentation du coefficient d'utilisation de l'oxygène. §§ d'autre part, l'organisme maternel réagit à court terme par une spléno-contraction, et l'on est en droit de se demander dans quelle mesure la polyglobulie consécutive n'a pas pu jouer comme facteur de correction momentané de l'anoxémie. §§§ enfin, en cas d'exposition prolongée, d'autres modifications du milieu intérieur maternel

surviennent, en particulier celles de l'équilibre acido-basique, dont les effets s'ajoutent à ceux en rapport avec la carence en oxygène. Le problème n'est donc plus aussi simple.

Mais, dans les expériences pratiquées sur les Mammifères, la pression partielle de l'oxygène a été le plus souvent fixée à des taux très faibles. Dans ces conditions, la transformation de l'hémoglobine en oxy-hémoglobine a été très fortement inhibée, ce qui eut pour conséquence un épuisement rapide de la réserve du sang en oxygène. Il est donc très peu vraisemblable que la vaso-dilatation placentaire et la polyglobulie aient pu jouer un rôle correcteur appréciable.

Il reste cependant que les embryons ont certainement souffert, en outre de l'anoxie, des modifications secondaires du milieu intérieur maternel, et ce d'autant plus que la durée d'exposition a été plus longue.

Par ailleurs, dans les expérimentations où l'on eut recours à des pressions inférieures à la pression barométrique habituelle, la question se pose de savoir si ce facteur physique n'a pas agi sur le développement en vertu d'une action tératogène propre. Le seul argument opposable de prime abord est que la chute de la pression n'a atteint dans aucune des expériences une valeur démesurément anormale.

En définitive, c'est la concordance des résultats obtenus sur l'ensemble des travaux rapportés qui, a posteriori, permet de penser que l'anoxie ainsi créée, au demeurant aisément contrôlable dans son intensité et dans sa durée, a eu en outre toutes chances d'agir comme facteur prépondérant dans la genèse des troubles au développement observés.

Le pourcentage de l'oxygène, de même le gradient de dépression, ont joué dans des limites assez étroites, en accord avec le but poursuivi, qui était d'obtenir des malformations et non une inhibition complète du développement.

Dans ce groupe d'expériences, les oeufs ont donc été soumis à des conditions très comparables et relativement simples.

2. Deux auteurs se sont adressés à des techniques d'interprétation plus délicates: § O. Mangold (IX) a placé des oeufs d'Amphibiens dans un bassin contenant 50 cc. d'eau, que l'on s'abstint de renouveler pendant un délai de 6 à 7 jours, les oeufs morts étant par ailleurs quotidiennement recherchés et écartés. § J. G. Wilson (XXI), opérant sur le chien, eut recours à des saignées systématiques des femelles gestantes, jusqu'à atteindre une soustraction totale de sang de 6,7 cc. / 100 gr. de poids, en trois jours consécutifs.

Il n'est pas douteux que l'anoxie soit apparue, conséquence directe de l'épuisement en oxygène dissous dans les expériences de O. Mangold, corollaire de l'anémie dans les expériences de J. G. Wilson. Mais, l'accumulation des produits du métabolisme dans le premier cas, dans le second, les réactions de l'organisme

maternel à la spoliation sanguine, ont pu intervenir en sus de l'anoxie.

III. Ayant compté avec les conséquences très dissimulables d'une agression selon le stade de développement atteint par l'oeuf au moment où il se trouve surpris, les auteurs ont tour à tour § dans une même série expérimentale, divisé la collection en groupes ou sous-groupes qui furent soumis à l'anoxie à des âges différents, soit après des délais d'incubation préalable ou de gestation préalable en atmosphère normale plus ou moins longs (III, IV, V, VI, VII, X, XII, XVI, XVII, XVIII, XX); §§ consacré une série complète à l'étude des conséquences entraînées par l'anoxie intervenant à un stade unique et déterminé de l'embryogenèse (II, VIII, IX, XI, XIII, XIV, XV, XIX).

IV. Certaines séries, les plus nombreuses, ont été entreprises dans la perspective d'une étude à la fois statistique et morphologique des malformations de tous types susceptibles d'apparaître dans des conditions expérimentales données (II, V, VI, IX, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XIX, XXI).

D'autres auteurs ont conduit le dépouillement de leurs séries en s'attachant à la découverte de malformations d'un type déterminé: malformations du cerveau, des yeux et de la moëlle épinière (X); malformations des yeux (VII, XX); malformations de la moëlle épinière (IV); malformations du rachis (III); malformations cardio-vasculaires (XVII); études histochimiques aux stades primordiaux du développement (VIII).

V. Après avoir subi l'action de l'anoxie, les oeufs ou les embryons furent examinés, soit immédiatement, soit après un délai d'incubation ultérieure ou de gestation ultérieure en atmosphère normale, consécutif à l'agression et de durée plus ou moins longue.

Cette modalité peut avoir une très grande importance dans l'interprétation des résultats: si l'examen pratiqué sans délai permet de prendre sur le fait les effets immédiats de l'anoxie, seul l'examen différé, à la condition que l'embryon ait survécu, en révélera les conséquences lointaines.

VUE D' ENSEMBLE

Pour juger de la possibilité d'étendre à l'homme les conclusions tirées des expériences, au nom de l'analogie et, à juste

titre, par ordre d'intérêt croissant, seront pris en considération les résultats acquis chez les Amphibiens, chez les Oiseaux et chez les Mammifères. Mais l'analyse des résultats révélera qu'une telle distinction ne cadre pas avec l'un des caractères essentiels des phénomènes étudiés: celui d'impliquer un certain nombre de conséquences générales, valables pour tous les types d'oeuf. La vue d'ensemble des travaux rapportés sera ordonnée selon le critère zoologique, la hiérarchie de signification qu'il implique se trouvant ainsi exposée une fois au moins de façon systématique.

Cette synthèse ayant pour objet des travaux pratiqués par autrui, aucune interprétation statistique n'a été appliquée sur les résultats numériques. Des termes comme ceux de corrélation, ou de dispersion devront, lorsqu'ils seront rencontrés, être compris comme constatations émanant de façon immédiate de la simple confrontation des données numériques, la valeur de paramètre statistique régulièrement calculé ne s'y attachant jamais.

A. CHEZ LES AMPHIBIENS.

Les expériences touchant ce groupe zoologique ont surtout éclairé l'action de l'anoxie survenant au cours des tout premiers stades du développement.

L'agression prit place: § dès le début du développement dans les essais de Büchner, Maurath et Rehn (II), Maurath et Rehn (XI), Fühssamen (XIV), Rothweiler (XIII), Mangold (IX). §§ une fois la gastrulation achevée, dans une série de Fühssamen (XV).

Les malformations obtenues sont caractéristiques de chacune de ces phases.

§ Pour une anoxie intervenant dès le début du développement, les embryons survivants présentent de graves malformations du système nerveux central dans son segment céphalique, et des yeux.

Le cas extrême de l'acéphalie a été rencontré, et dans les autres cas, les ébauches du cerveau montrent des modifications allant de l'hypoplasie à l'absence complète. Au niveau des yeux, la microphthalmie, la synophthalmie, la cyclopie et même l'ancphthalmie ont été observées.

Sur les oeufs examinés à un stade plus précoce, tous les auteurs constatent que les phénomènes de la gastrulation ont été perturbés: l'invagination en profondeur des cellules superficielles de l'oeuf au niveau de l'encoche blastoporale et leur migration d'arrière en avant sous le futur ectoblaste se montrent incomplètes, si ce n'est totalement inhibées. Et l'on a noté, au stade consécutif de la neurula, des anomalies importantes: asymétrie, défaut de développement de la plaque neurale; asymétrie des crêtes neurales, ou leur absence, unilatérale ou bilatérale.

§§ Si l'intervention de l'anoxie a suivi de près l'achèvement de la gastrulation, des anomalies sont encore retrouvées au niveau des ébauches du cerveau et des yeux. Mais il s'agit de lésions fines, que l'examen des coupes sériées est seul capable de révéler. Par ailleurs, la topographie des lésions dépasse le territoire des ébauches nerveuses céphaliques, et des anomalies sont reconnues au niveau de la moëlle épinière, de la corde, des canaux de Wolff.

L'action de l'anoxie sur l'oeuf des Amphibiens est donc très différente selon le moment où elle intervient, au cours même des tout premiers stades du développement.

Mise en oeuvre dès le début du développement, elle donne des malformations très graves des ébauches du système nerveux central céphalique.

Intervenant après la fin de la gastrulation, elle provoque des lésions plus discrètes et de topographie plus étendue.

B. CHEZ LES OISEAUX.

Les expériences portant sur ce groupe ont tous les caractères de recherches préliminaires. Les différents facteurs susceptibles d'intervenir dans les modalités de l'action de l'anoxie: intensité ou déficit en oxygène, durée de l'exposition à l'anoxie, âge atteint par l'oeuf au moment de l'exposition, jouèrent tour à tour le rôle de facteur variable principal, et, sans préjuger de l'importance que chacun de ces paramètres se verrait conférer par les faits, les auteurs ont systématiquement exploré le domaine compris entre les valeurs-limites.

1.- Les travaux de l'école de F. Buchner constituent un ensemble de recherches systématiquement conduites, sur l'oeuf de poule, par exposition à des mélanges gazeux contenant de l'azote et un faible pourcentage d'oxygène.

L'étude des effets produits par l'anoxie selon le stade du développement atteint par l'oeuf au moment de l'exposition y tient le premier plan. Le taux d'oxygène présent dans les mélanges a subi des variations faibles: sur 1.424 oeufs fécondés mis en expérience, 273 furent soumis à un taux de 2%, 1.107 à des taux de 2,4% à 5% et 44 à un taux de 7%. Les variations dans la durée d'exposition ont été plus importantes: de 3 heures à 24 heures. Mais les différences les plus considérables ont porté sur la durée de l'incubation préalable en atmosphère normale qui, au sein même de chaque série, fut fixée à des valeurs successives, et dont les limites globales

pour le groupe d'expériences considéré vont de 0 à 120 heures.

On peut donc raisonnablement admettre que les résultats, dans leurs analogies comme dans leurs contrastes, exprimeront dans une large mesure l'importance que peut revêtir le moment de l'intervention de l'anoxie, et, à un moindre degré, celle qui s'attache à la durée de l'exposition.

M. Büchner (I), H. Naujoks (XII) et H. Kubsaaen (XVI) ont consacré chacun une série à l'étude générale des malformations obtenues, le premier auteur ayant en outre particulièrement porté son attention sur les malformations de l'extrémité caudale. Utilisant une même collection, A. Dietsche (IV) et G. Schellong (XVII) ont centré leurs investigations, le premier sur la moëlle épinière, le second sur le coeur et les gros vaisseaux. W. Mushett (X) a par ailleurs consacré une série à l'étude des malformations du cerveau, des yeux et de la moëlle épinière.

Les expériences seront envisagées selon ces deux modalités d'intention: étude générale ou recherches particulières.

I

Etudes générales

(a)

Conditions expérimentales

La série de M. Büchner (I) comprenait 570 oeufs, divisés en 5 groupes nommés de A à E, et comptant respectivement 60, 180, 60, 60, 150 et 60 oeufs. Le taux de l'oxygène fut de 2% pour les groupes de A à D, de 4% à 5% pour le groupe E, de 7% pour le groupe F. Le groupe A fut exposé dès le début de l'incubation, les groupes de B à F après un délai d'incubation préalable en atmosphère normale de 24 heures. La durée de l'exposition fut de 12 heures pour les groupes A et B, de 16 heures pour le groupe C, de 18 heures pour les groupes D et E, de 24 heures pour le groupe F. La durée totale de l'incubation fut de 7 jours. 116 oeufs furent examinés à la loupe, 33 en coupes sériées.

H. Naujoks (XII) divisa une collection de 450 oeufs en 3 groupes de 150, 120 et 180 oeufs, qui furent placés pour une durée de 3 à 5 heures dans une atmosphère contenant de 3% à 5% d'oxygène, après un délai d'incubation préalable en atmosphère normale variable: dans le 1° groupe, respectivement de 1, 2 et 3 heures pour trois sous-groupes de 30 oeufs, de 8 heures pour 60 oeufs; dans le 2° groupe, respectivement de 13, 18, 36 et 42 heures pour quatre sous-groupes de 30 oeufs; dans le 3° groupe, respectivement de 60, 70, 84 et 120 heures pour quatre sous-groupes de 30

œufs, de 72 heures pour 60 œufs. La durée totale de l'incubation fut de 5 jours. Tous les embryons furent examinés, dont 21 en coupes sériees parmi ceux qui étaient porteurs de malformations.

Dans la série de H. Rübbsaamen (XVI), 204 œufs fécondés furent divisés en deux groupes de 53 et 151 œufs. Les œufs du premier groupe furent soumis pendant 24 heures, dès le début de l'incubation, à une atmosphère contenant de 3,5% à 7% d'oxygène. Dans le deuxième groupe, l'exposition pendant 24 heures à une atmosphère contenant 5% d'oxygène intervint après un temps variable d'incubation préalable en atmosphère normale, respectivement de 12, 24, 36, 48 et 60 heures pour 24, 44, 24, 36 et 25 œufs. La durée totale de l'incubation fut de 6 jours. Tous les embryons furent examinés, dont 35 en coupes sériees.

(b) Résultats.

§ Une première constatation s'impose d'emblée: une relation étroite existe entre la durée de l'incubation préalable en atmosphère normale, c'est-à-dire l'état du développement, et le pourcentage des œufs morts prématurément, qui se montre fort élevé.

Ce fait est particulièrement net dans la série de H. Naujoks: dans les 1^o et 2^o groupes, où la durée du temps d'incubation préalable allait de 1 à 49 heures, la mortalité pour chaque sous-groupe varie de 3% à 15%, atteignant une fois seulement 30%; dans le 3^o groupe, où le temps d'incubation préalable allait de 60 à 120 heures, elle atteint pour chacun des sous-groupes, respectivement 50%, 60%, 90%, 86%, 60% et 70% (cf. schéma p. 12).

Les deux autres séries ne révèlent pas cette corrélation avec autant de netteté. En premier lieu, la mortalité moyenne y est beaucoup plus élevée: jamais inférieure à 40% dans la série de M. Büchner; atteignant une fois 20%, une fois 25%, par ailleurs toujours égale ou supérieure à 40%, dans la série de H. Rübbsaamen. D'autre part, si dans la série de H. Naujoks les sous-groupes présentant la mortalité la plus élevée correspondent sans discontinuité à une durée de l'incubation préalable allant de 60 à 120 heures, dans les deux autres séries se manifeste une certaine dispersion des maxima: dans la série de M. Büchner, on note respectivement 75% et 90% d'œufs morts prématurément dans les groupes B et C, mais 70% également dans le groupe E, alors que le taux est de 40% dans le groupe D; dans la série de H. Rübbsaamen, si l'on note 70% et 80% de mortalité prématurée, respectivement pour 24 heures et 36 heures d'incubation préalable, pour 48 heures, la mortalité est une fois nulle, une fois de 20%, mais elle s'élève à 60% pour 60 heures. Enfin, pour une durée d'incubation préalable de 12 heures, H. Rübbsaamen obtient déjà 40% de mortalité; pour 24 heures, M. Büchner, jamais moins de 40%, et H. Rübbsaamen 70% et 80%; dans la série de H. Naujoks, au contraire, le taux de la mortalité augmenta seulement, mais de façon brutale, à partir de 60 heures d'incubation préalable.

Si l'on cherche dans les conditions techniques qui ont précédé à la réalisation des expériences la raison de ces discordances, il apparaît alors une différence essentielle, résidant en la durée de l'exposition à l'anoxie: dans la série de H. Naujoks, elle fut comprise entre 3 et 5 heures; elle ne fut jamais inférieure à 12 heures dans les séries des deux autres auteurs.

§§ Une constatation analogue se dégage si l'on considère le taux des embryons porteurs de malformations dans les séries de H. Naujoks et H. Rùbsaamen, qui furent toutes deux explorées sur la totalité de leurs collections constituantes.

Si dans la série de H. Naujoks le taux des embryons malformés n'atteint qu'une fois, et ne dépasse jamais 45%, dans la série de H. Rùbsaamen, il atteint 50% et 100%, respectivement dans les premier et second groupes.

Et selon la durée de l'incubation préalable en atmosphère normale, ce même taux présente des variations qui ne semblent pas fortuites. Dans la série de H. Naujoks, le pourcentage des embryons malformés des 2^e et 3^e groupes, où l'incubation préalable dura de 15 à 120 heures, n'est que légèrement supérieur à celui du 1^e groupe, où le temps de l'incubation préalable alla de 1 à 8 heures. Mais dans la série de H. Rùbsaamen, selon que l'anoxie a été mise en oeuvre dès le début de l'incubation ou après un temps d'incubation préalable en atmosphère normale de 12 à 60 heures, le taux passe du simple au double, 50% dans le premier groupe contre 100% dans le second groupe.

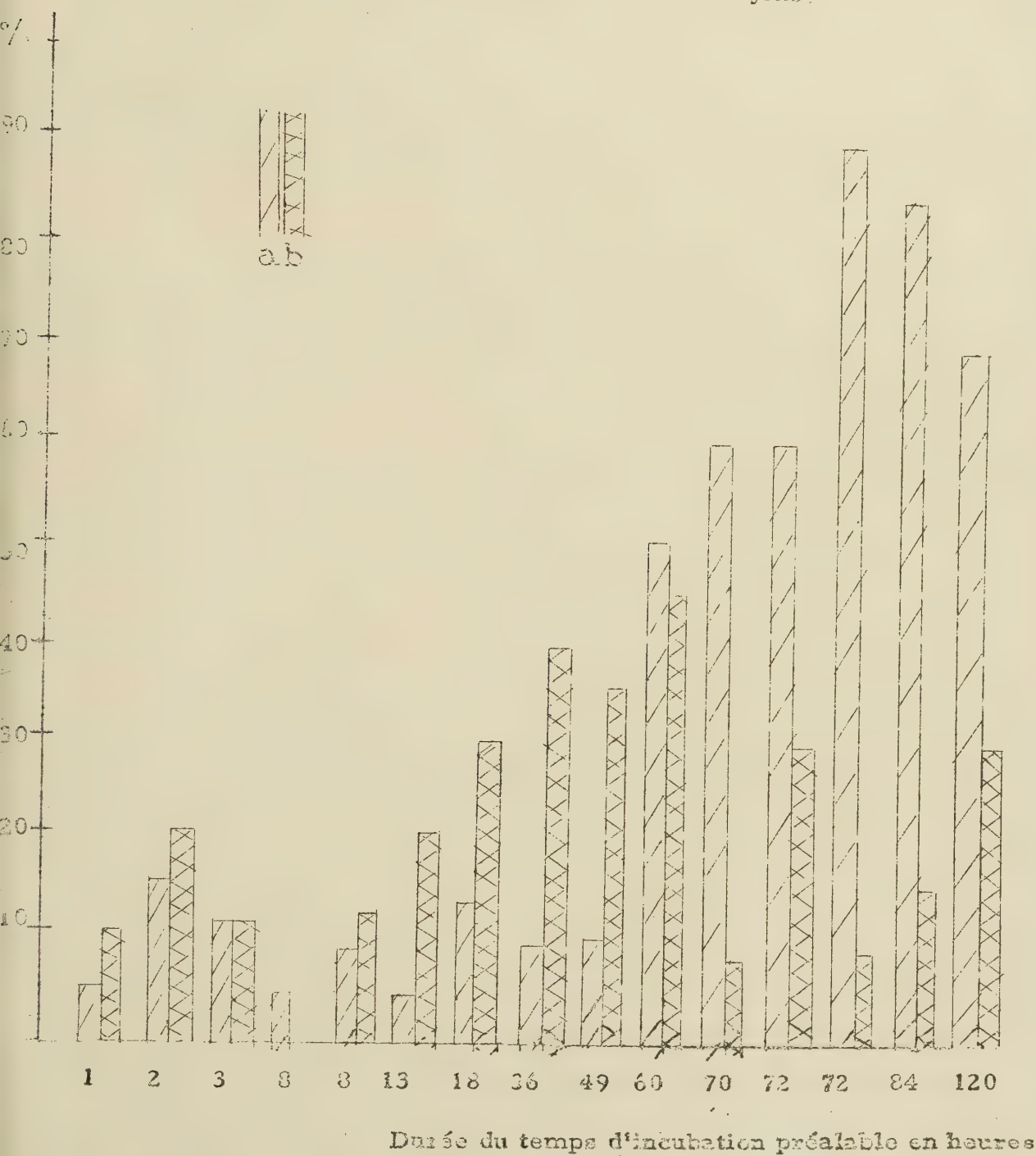
§§§ Une corrélation particulière apparaît dans le premier groupe de la série de H. Rùbsaamen, où les oeufs, par ailleurs uniformément soumis à une anoxie de 24 heures intervenant dès le début de l'incubation, furent toutefois divisés en 3 sous-groupes qui subirent l'effet de mélanges gazeux contenant des taux variables d'oxygène, respectivement 3,5%, 5% et 7%.

Dans ces conditions, le taux des embryons porteurs de malformations se montre d'autant plus élevé que l'intensité de l'anoxie est plus grande: pour les pourcentages respectifs d'oxygène de 7%, 5% et 3,5%, on voit apparaître 25%, 45% et 60% d'embryons malformés.

Mais parallèlement, le taux de la mortalité prématurée augmente lorsque s'abaissent le degré de l'anoxie, et le taux des embryons porteurs de malformations: pour les pourcentages respectifs d'oxygène de 3,5%, 5% et 7%, les taux de mortalité se fixent à 20%, 35% et 40%.

Il apparaît donc dans les séries de tous ces auteurs une corrélation nette entre la durée de l'incubation préalable en atmosphère normale, c'est-à-dire l'âge de l'embryon au moment de l'exposition à l'anoxie, et le taux de la mortalité prématurée. La relation est moins patente si l'on envisage comme deuxième terme le taux des embryons porteurs de malformations.

Pourcentage des embryons morts prématurément (a) et des embryons porteurs de malformations (b) en fonction de la durée de l'incubation préalable dans la série de H. Naujoks.



Mais il apparaît aussi que la durée de l'exposition à l'anoxie intervient, selon des lois propres qui ne se dégagent pas très clairement des expérimentations rapportées. De façon globale, il semblerait que l'augmentation de la durée de l'exposition agisse comme facteur aggravant, aussi bien sur le taux de la mortalité prématurée que sur le pourcentage d'apparition des embryons porteurs de malformations.

Dans une des séries expérimentales, l'intensité même du déficit en oxygène a manifesté une action simultanée sur les taux de malformations et de mortalité: la chute de la pression partielle de l'oxygène s'est montrée capable d'entraîner plus de malformations et moins de mortalité.

§§§§ En ce qui concerne la nature et la topographie des malformations, aucune différence essentielle ne se manifeste entre les trois séries de M. Büchner, de H. Naujoks et de H. Rübsaamen: les malformations obtenues sont des malformations graves, et montrent que c'est sur la mise en place des grandes ébauches fondamentales que l'anoxie a exercé une action perturbatrice.

°/. L'énumération brute des types observés donne au premier abord une impression de disparate, car tous les territoires ont été touchés, à des degrés de gravité variables: les ébauches cérébrales et optiques, la moëlle épinière, les ébauches cardiaques, le tube digestif, les ébauches des membres.

Mais, de l'apparition de la plaque neurale à la mise en place finale des dérivés des trois feuilletts, l'inhibition de quelque processus fondamental de l'embryogenèse peut être incriminée dans tous les cas.

°°/. Il convient à ce propos de rappeler brièvement la succession des phases du développement embryonnaire chez le poulet (in: Early embryology of the Chick, Bradley M. Patten, The Blakiston Company, Philadelphia-Toronto, 1951):

- La segmentation se produit pendant la traversée de l'oviducte. La morula représente un stade très éphémère.
- La gastrulation se produit entre la 3° et la 4° heure.
- La formation de la ligne primitive est achevée à la 16° heure, et c'est à ce moment que le prolongement céphalique apparaît. Entre la 16° et la 18° heure se forme la plaque neurale. A la 22° heure, la gouttière neurale et les crêtes neurales sont en place, ainsi que les premiers somites. La fermeture de la gouttière neurale dans le sens cranio-caudal va commencer, mais ne s'achèvera qu'entre la 50° et la 55° heures.

- Entre la 24^e et la 33^e heures apparaissent les ébauches cérébrales, à la 30^e heure les vésicules optiques.
 - Entre la 33^e et la 38^e heures, la division du cerveau s'ébauche, et la formation du coeur et des vaisseaux commence.
 - Entre la 38^e heure et la 50^e heure, débutent les mouvements de flexion et de torsion de l'embryon. Au niveau du cerveau, le stade à trois vésicules est atteint, et le stade à cinq vésicules s'ébauche dès la 40^e heure. La plicature du coeur en U, qui a débuté aux environs de la 30^e heure, s'achève à la 40^e heure, et la circulation sanguine entre en fonction.
 - Entre la 50^e et la 55^e heures, la différenciation des ébauches cérébrales se poursuit, et les divisions définitives sont déjà visibles, ainsi que les cupules optiques. Le coeur est formé, mais la division en cavités séparées n'est pas encore faite; de trois à quatre paires d'arcs aortiques sont en place.
 - Au cours des 3^e et 4^e jours, les vésicules hémisphériques vont se développer, ainsi que les structures oculaires définitives. Le nombre des paires d'arcs aortiques sera porté à six.
 - Au cours du 5^e jour, la séparation du coeur en cavités va s'ébaucher, avec le début de la séparation inter-ventriculaire; les deux premiers arcs aortiques vont régresser.
- ooo/. Et il apparaît alors naturellement que les résultats expérimentaux s'ordonnent selon le stade de développement atteint par l'embryon au moment où intervient l'anoxie, c'est-à-dire, selon la durée de l'incubation préalable en atmosphère normale.

Les constatations macroscopiques de H. Naujoks sont particulièrement démonstratives: les trois cas constatés de malformations cérébrales l'ont été dans le 1^{er} groupe, soit après une durée d'incubation préalable de 1 à 8 heures; les 1^{er} et 2^e groupes, où l'incubation préalable varia de 1 à 49 heures, renferment 30 des 34 malformations oculaires observées dans la série, et 7 sur 8 des malformations de la moëlle épinière, dont 5 dans le seul 2^e groupe; le 2^e groupe lui-même, où l'incubation préalable fut comprise entre 13 et 49 heures, rassemble les 8 cas constatés d'anomalies de l'axe médian longitudinal; et sur 12 malformations des membres, 2 furent observées dans le dernier sous-groupe du second groupe, les 10 autres dans le 3^e groupe, soit au total après une incubation préalable de 49 à 120 heures (cf. schéma p. 16).

Dans la série de H. Rübssamen, 33 anencéphalies furent découvertes, 19 dans le premier groupe, où il n'y avait pas d'incubation préalable, 14 dans le second groupe; mais dans ce dernier groupe, elles ne furent observées que dans les sous-groupes où la durée de l'incubation préalable n'avait pas dépassé 24 heures.

Il apparaît donc que l'intervention de l'anoxie à un stade déterminé a été génératrice de malformations caractéristiques. Comme il apparaît en outre qu'il s'agit d'anomalies par défaut, offrant en quelque sorte à l'observateur le négatif de ce qui aurait dû prendre naissance lors de telle phase déterminée du développement normal, il est simple de remonter au mécanisme commun d'où vient l'unité profonde des malformations constatées: intervenant dans le laps de temps imposé par le moment d'apparition et la vitesse d'accomplissement des processus définissant un stade déterminé de l'embryogenèse, l'anoxie inhibe ces processus, et les anomalies résultantes expriment qu'un état du développement, normalement transitoire, ne fut point dépassé, et que les choses en sont restées là où elles étaient parvenues à ce moment précis. L'anoxie a donc découpé dans le mouvement continu de l'embryogenèse une phase de ce mouvement et, l'immobilisant, l'a fixée dans sa morphologie.

On peut ainsi comprendre pourquoi les malformations cérébrales, par exemple, se groupent étroitement selon la date de l'exposition à l'anoxie. Le point d'impact en l'occurrence est constitué par l'ébauche neurale dans son segment antérieur, céphalique. Or, cette ébauche se développe très précocément. Et l'on constate en effet que les malformations cérébrales ont été observées par H. Naujoks après une anoxie intervenue entre la 1^{re} et la 8^{re} heures, par H. Rübssamen entre le début de l'incubation et la 24^{re} heure. Dans ce laps de temps, l'ébauche céphalique était vulnérable parce qu'en voie de formation. Passé la limite de la 8^{re} heure dans la série de H. Naujoks, de la 24^{re} heure dans la série de H. Rübssamen, l'ébauche céphalique étant alors en place, le point d'impact de l'anoxie se déplace sur les mouvements morphogénétiques de la phase suivante, et l'on voit survenir les malformations de la moëlle épinière, par exemple.

Toutefois, cette loi du stade d'intervention est parfois mise en défaut.

Ainsi, les malformations des membres ne sont apparues dans la série de H. Naujoks qu'à partir de 49 heures d'incubation préalable; mais dans la série de M. Büchner, on en découvre déjà en l'absence de toute incubation préalable, de même que dans les groupes B, C, E et F, soit après une incubation préalable de 24 heures; et dans la série de H. Rübssamen, les malformations des membres sont apparues avec une fréquence significative dès le sous-groupe du second groupe, où l'incubation préalable avait duré 12 heures. Comme précédemment, on se trouve ramené à la différence dans la durée de l'exposition à l'anoxie.

Nombre des malformations du cerveau (a) des yeux (b), de la moelle épinière (c), de l'axe longitudinal (d) et des membres (e) en fonction de la date d'intervention de l'anoxie, dans la série de E. Naujoks.

Durée de l'incubation préalable en heures	Nombre de malformations				
	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
5					
6					
13					
18					
36					
49					
60					
70					
72					
72					
84					
120					

Par ailleurs, si l'on compare dans les résultats de H. Naujoks les données de l'examen macroscopique et celles des coupes sériées, une discordance apparaît: chez des animaux qui, à l'échelle anatomique, semblaient indemnes de toute atteinte au niveau du cerveau et de la moëlle épinière, dans ces territoires précisément la coupe révèle parfois des lésions fines. Tant et si bien que la phase de production des lésions intéressant ces organes s'élargit à ce niveau d'observation au point de ne plus affecter qu'une corrélation bien lâche avec la durée de l'incubation préalable.

2 Etudes particulières

(a) Conditions expérimentales

La collection utilisée par A. Dietsche (IV) et par G. Schellong (XVII) comportait 163 oeufs fécondés qui, divisés en 5 groupes, furent soumis après des délais respectifs d'incubation préalable en atmosphère normale de 24, 36, 48, 60 et 72 heures à une exposition de 5 heures dans une atmosphère contenant de 3% à 5% d'oxygène. L'incubation fut poursuivie jusqu'à l'éclosion. A. Dietsche pratiqua des coupes sériées de la moëlle épinière sur 60 poussins. G. Schellong examina tous les poussins à la loupe, et pratiqua en outre sur 57 d'entre eux des coupes sériées du cœur.

W. Mushett (X) divisa 172 oeufs fécondés en 7 groupes, qui furent soumis, après des temps d'incubation préalable respectifs de 48, 60, 72 ou 96 heures, à une incubation de 5 heures dans une atmosphère contenant de 2,4% à 3,8% d'oxygène. Les oeufs furent ensuite incubés en atmosphère normale pendant 53 à 90 heures. 101 oeufs furent examinés en coupes sériées.

(b) Résultats

o/. Les constatations faites par A. Dietsche et par W. Mushett sont à rapprocher, en raison de l'identité de but de leurs investigations.

§ Sur 60 animaux examinés, A. Dietsche a observé 10 fois des lésions fines de la moëlle épinière. L'un des animaux présentait une altération totale de la moëlle sacrée. Des cas d'hypoplasie unilatérale furent constatés, ainsi que des modifications du canal médullaire et de l'épendyme, avec parfois formation de deux ou trois canaux aberrants. Une hydromyélie de la moëlle lombaire avec destruction concomitante de l'épendyme, un élargissement fissuraire du canal central dans la même région avec lésions de l'épendyme furent également mis en évidence.

§§ Mais, dans la série de W. Mushett, des anomalies d'un type tout différent ont été particulièrement révélées. Il s'agit en effet de formations hyperplasiques: rosettes de médulloblastes dans la moëlle, le cerveau et la rétine; masses cellulaires fortement vascularisées faisant hernie dans la lumière des ventricules cérébraux et du canal médullaire.

°°/. Ayant examiné 163 animaux, G. Schellong en découvrit 24 qui présentaient des malformations du coeur et des gros vaisseaux.

Les animaux porteurs de ces malformations étaient répartis dans les cinq groupes de la série, sans qu'une distribution particulière se soit nettement manifestée.

Les malformations observées se ramènent à plusieurs types. Elles ont porté dans certains cas sur les branches artérielles éfférentes de l'arc aortique: absence complète, ou origine atypique et raccourcissement du tronc artériel brachio-céphalique droit; vaisseau surnuméraire anastomotique entre le tronc brachio-céphalique gauche et la carotide commune; origine anormale de l'artère sous-clavière; absence complète de l'artère pulmonaire. L'aorte présenta parfois des anomalies: abouchement de l'aorte ascendante dans l'artère carotide commune droite; hypoplasie de l'arc aortique. Enfin, des malformations furent notées au niveau des septums cardiaques.

II.- J. Gallera (V) a publié une série où l'accent est mis sur l'importance de la composition centésimale des milieux d'incubation artificielle, non seulement en azote et en oxygène, mais aussi en gaz carbonique.

(a)

Conditions expérimentales

Dans un premier groupe, les oeufs, répartis en quatre sous-groupes, furent soumis dès le début de l'incubation et pour une durée de 49 à 56 heures, à une atmosphère contenant de l'azote, et de l'oxygène dans des proportions variant de 5% à 12%.

Dans un deuxième groupe, les oeufs, répartis en six sous-groupes, furent soumis dès le début de l'incubation et pour une durée de 25 à 55 heures, à une atmosphère contenant de l'oxygène et du gaz carbonique, à des taux allant, pour l'oxygène, de 75% à 80%, pour le gaz carbonique de 20% à 25%.

Dans un troisième groupe, les oeufs, répartis en 13 sous-groupes, furent exposés dans des atmosphères contenant à la fois de l'azote, de l'oxygène et du gaz carbonique, dans des proportions allant de 12% à 20% pour l'oxygène, de 20% à 30% pour le gaz carbonique. L'exposition prit place, après des temps d'incubation préalable en atmosphère normale de 7, 9, 15 et 20 heures

pour quatre sous-groupes, dès le début de l'incubation pour les autres sous-groupes. La durée de l'exposition alla de 22 à 55 heures.

Tous les embryons furent examinés en coupes sériees.

(b)

Résultats

§ Dans le premier groupe, où l'atmosphère artificielle contenait de l'azote, et de l'oxygène à un taux variant de 5% à 12%, le pourcentage des embryons malformés prend toute sa valeur si on le considère dans chacun des sous-groupes.

En effet, tant que le taux de l'oxygène ne tombe pas environ au-dessous de la moitié du taux normal, tous les embryons se constituent, et la moitié d'entre eux se développent normalement.

Pour un taux d'oxygène inférieur à la moitié du taux normal, tous les embryons sont malformés. Et si l'on envisage le type des malformations obtenues, on constate que l'omphalocéphalie y présente un pourcentage de 20% environ, la platyneurie de 16%, les malformations cardiaques de 16%.

§§ Dans le second groupe, où l'atmosphère artificielle contenait de l'oxygène et du gaz carbonique, il apparaît que le développement général fut beaucoup plus inhibé que dans le premier groupe: plus de 50% des embryons ne sont pas allés jusqu'au stade de la neurula ou sont morts prématurément.

Si l'on envisage par ailleurs le type des malformations obtenues, on constate que la fréquence de la platyneurie est maintenant de l'ordre de 70%, contre 10% seulement à l'omphalocéphalie, et qu'il n'a pas été observé de malformations cardiaques.

§§§ Dans le troisième groupe, où l'atmosphère artificielle contenait de l'azote, de l'oxygène et du gaz carbonique, le pourcentage d'apparition de la platyneurie est d'environ 77%, celui de l'omphalocéphalie de 5%, celui des malformations cardiaques de 2,5%.

Dans les deux derniers groupes, l'auteur a en outre noté la grande fréquence d'anomalies de l'aire vasculaire, avec dilatation des vaisseaux et formation d'invaginations vésiculaires vers la cavité sous-germinale du feuillet interne ou du feuillet mésoblastique. Ces constatations ne furent point faites dans le premier groupe.

Ainsi, de l'examen du premier groupe il s'avère que la fréquence des malformations, déjà notable pour un taux d'oxygène de l'ordre de la moitié du taux normal, subit une élévation brutale si l'on passe au-dessous de cette valeur. Et les proportions respectives de la platyneurie et de l'omphalocéphalie montrent que l'action inhibitrice de l'anoxie s'exer

avec prédilection sur la région antérieure, céphalique, de l'embryon, ainsi que sur les ébauches cardiaques.

Dans les deuxième et troisième groupes, l'action tératogène propre du gaz carbonique se manifeste: même en présence d'un surplus considérable d'oxygène, il exerce une action inhibitrice générale supérieure à celle manifestée par le simple déficit en oxygène. Par ailleurs, il inhibe de façon préférentielle les processus de fermeture du tube neural, comme l'indiquent les pourcentages élevés de la platyneurie observés dans les deux derniers groupes, et détermine également des anomalies de l'aïre vasculaire.

A en juger d'après ces expérimentations, l'anoxie se révèle donc comme un agent perturbateur redoutable du développement de l'oeuf des Oiseaux, entraînant aussi bien la mort prématurée que des malformations de toutes natures et de gravité variable.

Une corrélation existe visiblement entre d'une part la durée du temps d'incubation préalable en atmosphère normale, c'est-à-dire le stade de développement atteint par l'embryon au moment de l'exposition à l'anoxie, et, d'autre part, la nature des malformations, le taux de la mortalité prématurée et la fréquence d'apparition des embryons porteurs de malformations. Cependant, cette corrélation n'apparaît nettement que dans la mesure où la durée de l'exposition à l'anoxie n'a pas été trop longue, ce qui laisse penser que ce dernier paramètre joue lui aussi un rôle.

Par ailleurs, certaines lésions histologiques fines des ébauches nerveuses centrales échappent à cette contrainte chronologique et sont évoquées par l'anoxie à tous les stades du développement.

En ce qui concerne l'intensité de l'anoxie, les résultats sont difficiles à interpréter. Dans la Série de H. Rùbsaamen, le taux de mortalité s'est révélé inversement proportionnel, le taux de malformations proportionnel à l'intensité du déficit en oxygène. Dans la série de J. Gallera, il s'est manifesté une valeur critique du pourcentage de l'oxygène, au-dessous de laquelle les taux de mortalité et de malformations accusent une brutale ascension.

Mais un fait important, souligné par tous les auteurs, est que les malformations obtenues par l'anoxie n'accusent pas un type particulier en rapport avec l'étiologie précise qui les a conditionnées. Elles sont semblables à celles que permettent d'évoquer d'autres agents tératogènes expérimentaux, et aussi aux malformations que l'on voit apparaître sans intervention reconnue d'un facteur exogène, soit qu'il s'agisse de malformations héréditaires vraies, ou de malformations d'étiologie inconnue. Et surtout, certaines des malformations obtenues évoquent de très près ce que l'on est amené à observer en clinique humaine.

°/. Outre que les monstres expérimentalement créés par l'anoxie sont identiques à ceux que l'on voit parfois naître " spontanément " chez l'homme, des constatations comme celles faites par A. Dietsche et par W. Mushett au niveau de la moëlle épinière ouvrent de larges perspectives.

§ Devant la description faite par ces auteurs de canaux médullaires surnuméraires, il est naturel de songer que ces images sont bien proches de ce que l'on observe dans la syringomyélie.

Cette idée s'impose à l'esprit avec plus de force encore si l'on rapproche des observations précédentes celle, rappelée par W. Mushett, que fit A. Fischel en 1907 sur des embryons humains examinés à des stades très précoces: l'auteur mit en évidence au niveau de la moëlle épinière des canaux surnuméraires entourés par des formations radiées de médulloblastes.

§§ De même, les formations hyperplasiques vascularisées constatées par W. Mushett soulèvent l'hypothèse de leur intervention dans le développement ultérieur de processus tumoraux du système nerveux central.

Et l'auteur rappelle à ce propos que l'association de la syringomyélie avec des malformations ou des tumeurs du système nerveux central n'est pas d'une très grande rareté.

°°/. Les malformations cardio-vasculaires obtenues par G. Schellong présentent elles aussi de grandes analogies avec ce que l'on observe chez l'homme dans ce domaine de la pathologie.

§ Les anomalies reproduites dans la distribution des artères efférentes de l'arc aortique, troncs brachio-céphaliques et artères sous-clavières, ont leur pendant en pathologie humaine.

Et l'auteur a observé un cas typique d'absence complète de l'artère pulmonaire, qu'il décrit en ces termes: "... Du coeur naît un tronc artériel volumineux et unique, d'où naissent les deux artères brachio-céphaliques, mais pas d'artère pulmonaire, et qui se continue ensuite comme le ferait l'aorte. Le poulmon droit reçoit un petit vaisseau de l'arc aortique postérieur..."

§§ Certaines malformations de l'arc aortique, à forme sténosante ou aplasique, constatées par l'auteur, sont très comparables aux malformations de l'isthme de l'aorte de la pathologie cardiovasculaire.

Mais les analogies n'apparaissent clairement qu'à la condition de préciser les limites anatomiques de la région isthmique chez l'homme et chez les Oiseaux: si ce segment est compris, chez l'homme, entre l'origine de l'artère sous-clavière gauche et l'abouchement du canal artériel, chez les Oiseaux, il est plus étendu et va de l'origine du tronc brachio-céphalique droit à l'abouchement

du canal artériel. Or, des aplasies ou des sténoses siégeant précisément sur ce segment ont été observées par H. Schellong.

§§§ Enfin, certaines malformations des septums cardiaques présentées par les animaux de G. Schellong répondent sans ambiguïté aux anomalies observées en cardiologie au niveau du septum ventriculaire, notamment dans la région de la Pars Membrana-cea.

L'auteur décrit ainsi l'un des cas observés: "... Une malformation septale sub-aortique qui, dans la cavité gauche, siège au-dessous de la valve sigmoïde droite, et qui vient déboucher dans la cavité droite sous l'aspect d'une fissure, située à la limite supérieure entre les orifices d'entrée et de sortie, en regard de la partie antérieure du bord libre des valves musculaires auriculo-ventriculaires ..."

C. CHEZ LES MAMMIFERES.

Les expériences portant sur les Mammifères ont une orientation souvent plus qualitative que quantitative, et découlent directement des préoccupations du clinicien: partant d'un fait isolé dans le cadre de la pathologie humaine, c'est avec ce préalable et dans le dessein précis d'y apporter la réponse que les auteurs se sont le plus souvent tournés vers l'expérimentation.

Aussi, les séries consacrées à la reproduction d'un type déterminé de malformation humaine y tiennent la plus grande place: les séries de A. Werthemann et ses collaborateurs (XX), de T. H. Ingalls, C. G. Tedeschi et M. M. Helpert (VII) ont eu pour objet les malformations oculaires; celle de C. G. Tedeschi et T. H. Ingalls (XVIII) les anomalies vasculaires; quant à K. H. Degenhardt (III), il a poursuivi depuis 1953 d'importantes études sur les malformations de la colonne vertébrale.

Seules les séries de T. H. Ingalls, F. J. Curley et R. A. Prindle (VI), et de Ujihiro Murakami et ses collaborateurs (XIX) furent consacrées à une étude générale des embryons.

I

Conditions expérimentales

I) T. H. Ingalls, F. J. Curley et R. A. Prindle (VI) ont exposé des souris, à des stades variables de la gestation, dans une atmosphère artificielle de pression basse, pour une durée de 5 heures. Trois groupes comportant 65, 68 et 60 animaux furent respectivement soumis à des pressions de 260, 280 et 760 mm. de Hg. Les temps de décompression et de recompression étaient de 15 minutes. Toutes les femelles gestantes furent césarisées au 18^e jour de la gestation.

1) T. H. Ingalls, C. G. Tedeschi et M. M. Halpern (VII) divisèrent une collection de 510 souris en 3 groupes de 170. L'un des groupes ayant servi de contrôle, les animaux de chacun des deux autres groupes furent divisés en 17 sous-groupes. Ceux-ci furent soumis, chacun à un jour différent compris entre le 1^{er} et le 17^{ème} jours de la gestation, à une exposition de 5 heures dans une atmosphère de pression basse, respectivement 260 et 280 mm. de Hg pour les deux groupes d'essai. Les temps de décompression et de recompression étaient de 15 minutes. Les femelles gestantes furent césariées au 18^{ème} jour de la gestation, et les yeux des embryons particulièrement examinés.

Dans les mêmes conditions techniques, C. G. Tedeschi et T. H. Ingalls (XVIII) ont conduit une étude particulière des anomalies vasculaires.

2) A. Werthemann et ses collaborateurs (XX) opérèrent sur le rat. Ils répartirent 72 femelles gestantes en 3 groupes de 24 chacun. Chaque groupe fut à son tour divisé en 4 sous-groupes de 6 animaux chacun. Le troisième groupe ayant servi de groupe de contrôle, les animaux des deux premiers groupes furent soumis à une atmosphère de pression basse, respectivement 460 et 360 mm. de Hg. L'anoxie intervint pendant deux jours consécutifs, à des stades différents de la gestation pour chaque sous-groupe: les 1^{er} et 2^{ème} jours, les 3^{ème} et 4^{ème} jours, les 5^{ème} et 6^{ème} jours, les 7^{ème} et 8^{ème} jours. Au 14^{ème} jour de la gestation, une femelle sur deux fut sacrifiée et tous les embryons examinés en coupes sériées, les malformations oculaires ayant fait l'objet d'une étude particulière.

3) K. H. Degenhardt (III) a opéré sur le chien. A ce jour, 157 femelles gestantes ont été exposées pour une durée de 3 à 7 heures, et à une seule reprise à des dates variables comprises entre le 7^{ème} et le 15^{ème} jours de la gestation, à une atmosphère contenant un taux d'oxygène correspondant à une pression partielle de 56 mm. de Hg. La gestation alla librement jusqu'à son terme. La colonne vertébrale fut particulièrement examinée.

4) Ujihiro Murakami et ses collaborateurs (XIX) divisèrent une collection de 220 souris gestantes en 8 groupes nommés de H à O, et comprenant respectivement 50, 50, 10, 10, 10, 30, 30 et 30 animaux. Au 8^{ème} jour de la gestation, les souris furent exposées pour une durée de 5 à 6 heures à une atmosphère de pression réduite, respectivement: 250 mm. de Hg pour le groupe I, 280 mm. pour le groupe H, 300 mm. pour les groupes J et L, 320 mm. pour le groupe K, 400 mm. pour les groupes M, N et O. Le temps de décompression fut de 15 minutes dans les groupes H, I, J, K et O, de 1 minute dans les groupes L, M et N. Les embryons furent examinés au 18^{ème} jour de la gestation.

II Résultats

- 1) Si l'on considère les données numériques de façon globale, il apparaît que l'anoxie a entraîné la mort prématurée et la constitution de malformations dans des proportions très élevées.

§ Dans la série de Ujihiro Murakami et ses collaborateurs, on relève dans les groupes de H à O, respectivement 29%, 39%, 31%, 3%, 17%, 28%, 38% et 16% d'embryons morts prématurément, 17%, 11%, 14%, 16%, 14%, 12%, 11% et 10% d'embryons porteurs de malformations, alors que les pourcentages correspondants d'un groupe de contrôle s'établissent à 10% et 4%.

§§ La même constatation est faite dans la série de A. Werthemann et ses collaborateurs, où l'on voit la portée ne plus représenter que la moitié d'une portée normale, le pourcentage des embryons morts-nés excéder de plus de 5% le taux habituellement observé, et celui des embryons résorbés se fixer à 26,5% et 42,3% dans les deux groupes d'essai, contre 0,9% dans le groupe de contrôle.

§§§ Dans la série de T. H. Ingalls, F. J. Curley et R. A. Prindle, dans l'un des groupes d'essai, 2 femelles seulement sur 12 accouchèrent d'une portée, au total 12 animaux, au lieu de 83, qui eut été la norme.

- 2) Mais, si l'on cherche à préciser suivant quelles lois les modalités de réalisation de l'anoxie ont agi sur les résultats numériques, il apparaît très vite que cette action ne fut pas univoque.

a) La série de Ujihiro Murakami et ses collaborateurs illustre bien ce fait:

§ La comparaison ne peut manquer d'être faite entre les résultats des groupes I, H, J et K, où la durée d'exposition fut uniformément fixée à 5 heures, le temps de décompression à 15 minutes, mais où la pression fut successivement établie à 250, 280, 300 et 320 mm. de Hg (cf. schéma p. 26).

On constate alors que le pourcentage des embryons normaux affecte une corrélation nette avec le gradient de dépression: pour les valeurs successives de 250, 280, 300 et 320 mm. de Hg, les pourcentages des embryons normaux se fixent respectivement à 17%, 25%, 37% et 56%.

Par ailleurs, les variations du taux des embryons morts prématurément laissent apparaître un effet de seuil: pour 250, 280 et 300 mm. de Hg, les taux des embryons morts prématurément s'établissent à 39%, 29% et 34%; pour une pression de 320 mm. de Hg, le taux tombe brutalement à 3%.

Mais parallèlement, les pourcentages des embryons porteurs de malformations ne subissent pas de variations significatives:

pour 250, 280, 300 et 320 mm. de Hg, ils se fixent respectivement à 11%, 17%, 14% et 16%.

§§ Dans les groupes J et L, la durée d'exposition fut de 5 heures et la pression de 300 mm. de Hg, seul le temps de décompression ayant varié: 15 minutes dans le groupe J, une minute dans le groupe L.

On constate dans ces conditions (cf. schéma p. 27) que l'augmentation de la vitesse de décompression a entraîné une diminution du pourcentage des embryons morts prématurément: 17% dans le groupe L, où la décompression fut obtenue en 1 minute, contre 34% dans le groupe J, où la décompression fut obtenue en 15 minutes.

Mais il apparaît aussi que le pourcentage des embryons normaux obtenus est plus faible pour un temps de décompression de 1 minute (14%) que pour un temps de décompression de 15 minutes (37%).

Ainsi, lorsque la décompression a été faite en 1 minute au lieu de 15, il en est résulté moins de morts prématurées, mais aussi moins d'embryons normaux.

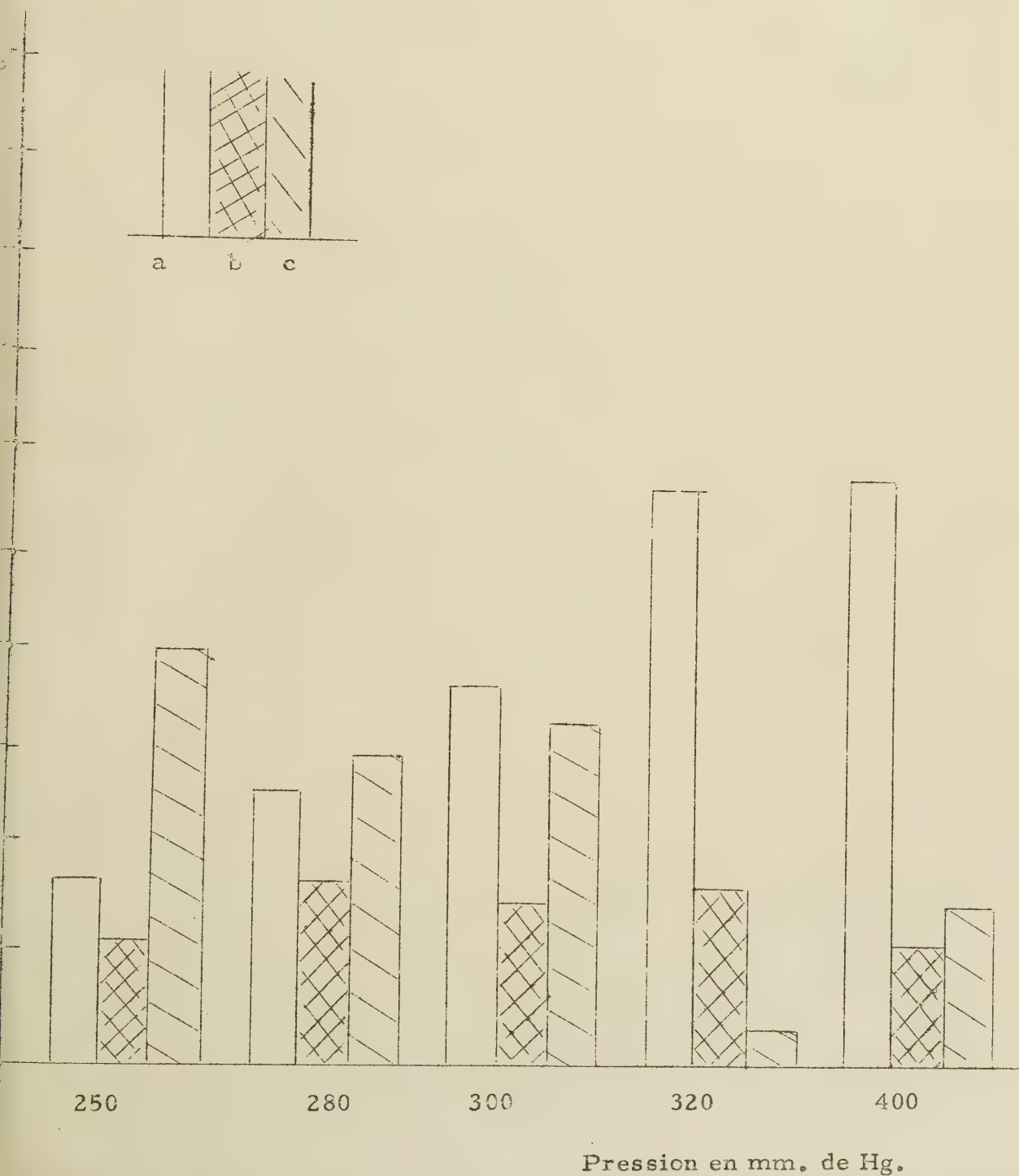
Quant au pourcentage des embryons malformés, il est identique dans les deux groupes: 14%.

§§§ Les conditions techniques qui ont présidé aux essais dans les groupes M, N et O se caractérisent par l'augmentation de la durée de l'exposition, qui passe de 5 à 6 heures, par l'augmentation de la pression, fixée à 400 mm. de Hg, et par le fait que la décompression, effectuée en 1 minute dans les groupes M et N, en 15 minutes dans le groupe O, fut en outre répétée à une reprise au cours de l'exposition dans le groupe N.

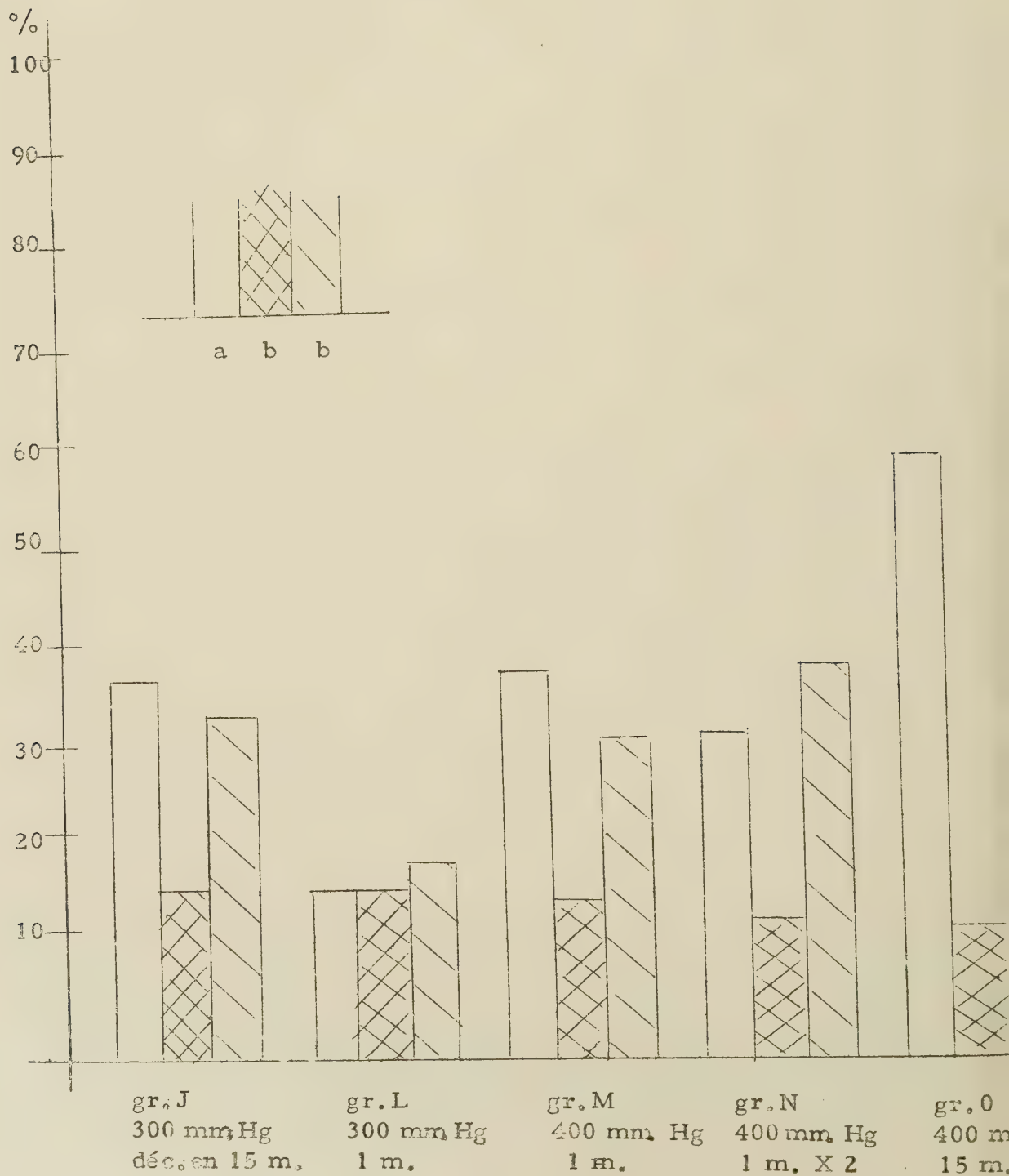
On constate alors (cf. schéma p. 27), en comparant les résultats des groupes M et O, que le pourcentage des embryons morts prématurément est plus élevé lorsque la décompression a été effectuée en une minute (28%), que lorsqu'elle a été effectuée en 15 minutes (16%). On constate aussi que le pourcentage des embryons normaux est plus élevé lorsque la décompression a été plus lente: 26% dans le groupe M contre 57% dans le groupe O. Il apparaît enfin que le pourcentage des embryons porteurs de malformations subit des variations peu significatives: 12% dans le groupe M, 10% dans le groupe O.

Ces résultats concordent sur deux points avec ceux révélés par la comparaison des groupes J et L, où les différences dans la conduite expérimentale avaient également porté de façon exclusive sur la valeur des temps de décompression: l'augmentation de la vitesse de décompression a entraîné une diminution du nombre des embryons normaux, et exercé une influence inappréciable sur le taux des embryons porteurs de malformations. Mais en ce qui concerne les embryons morts prématurément, la contradiction

Pourcentage des embryons normaux (a), des embryons porteurs de malformations (b) et des embryons morts prématurément (c) en fonction de la pression dans les groupes de la série de Ujihiro Murakami et ses collaborateurs, où la décompression fut effectuée en 15 minutes, au 8ème jour de la gestation.



Pourcentage des embryons normaux (a), des embryons porteurs de malformations (b) et des embryons morts prématurément (c), en fonction des temps de décompression, dans la série de Ujihiro Murakami et ses collaborateurs.



est formelle: le groupe I, où la décompression avait duré une minute, comptait 17% d'embryons morts prématurément, contre 34% dans le groupe J, où la décompression avait duré 15 minutes; c'est l'inverse qui s'est produit dans les groupes M et O, où le pourcentage des embryons morts prématurément s'établit à 28% pour une minute de temps de décompression, et à 16% lorsque ce temps a été de 15 minutes.

A en juger d'après les résultats du groupe N, où la décompression fut effectuée à deux reprises au cours de l'exposition, cette modalité entraîne une augmentation importante du taux des embryons morts prématurément (38%), une diminution du taux des embryons normaux (30%), mais reste sans effet sur le taux d'apparition des embryons porteurs de malformations (11%).

Il apparaît donc dans cette série que les modalités de réalisation de l'anoxie exercent une influence des plus complexes.

Il est remarquable de voir l'indifférence manifestée par le pourcentage des embryons porteurs de malformations vis-à-vis de l'intensité de la dépression, du temps requis pour la décompression, de la durée de l'exposition. D'un bout à l'autre de la série, en dépit des conditions techniques changeantes, on est surpris de voir que le taux des embryons malformés a, en définitive, accusé des variations peu importantes: 17%, 11%, 14%, 16%, 14%, 12%, 11%, 10%.

Au contraire, les pourcentages des embryons morts prématurément et des embryons normaux ont varié dans de larges proportions. Mais l'interprétation n'est pas aisée. Il semble bien que l'augmentation du gradient de dépression entraîne une diminution proportionnelle du pourcentage des embryons normaux, et qu'il se manifeste, pour le pourcentage des embryons morts prématurément, un effet de seuil. Mais en ce qui concerne le temps requis pour la décompression, rien ne peut être conclu.

b) Si l'on examine les résultats obtenus par A. Wertheimann et ses collaborateurs, on aboutit à des conclusions du même ordre:

§ Si l'on considère ce qu'il advint des femelles qui allèrent librement jusqu'au terme de la gestation, deux remarques peuvent être faites, concernant la grandeur des portées et le pourcentage des animaux morts-nés.

Le nombre moyen des jeunes animaux par portée affecte une corrélation avec l'intensité de la dépression: alors que la moyenne s'établit à 7,0 dans le groupe de contrôle, elle est, pour les groupes soumis à une pression de 460 mm. et 360 mm. de Hg, respectivement de 5,6 et 3,7. Mais on constate également que la réduction de la portée est plus marquée dans le sous-groupe où les animaux furent soumis à l'anoxie pendant les 1^{er} et 2^{es} jours de la gestation, que dans les autres sous-groupes, où l'anoxie intervint du 3^{er} au 8^{es} jours (cf. schéma p. 30).

En ce qui concerne le pourcentage des jeunes animaux morts-nés, il est de façon générale plus élevé dans les groupes d'essai que dans le groupe de contrôle. Mais il atteint son maximum pour une pression de 460 mm. de Hg: c'est ainsi que le taux de morts-nés s'établit, pour le groupe de contrôle et pour les groupes d'essai soumis à une pression de 460 et 360 mm. de Hg, respectivement à 6,2%, 32,9% et 15,2%.

§§ Si l'on porte son attention sur ce qui fut observé chez les femelles sacrifiées au 14^e jour, il apparaît que l'intensité de la dépression exerce une influence nette, mais distincte, sur le nombre total des embryons présents in utero, et sur le nombre des embryons en résorption. (cf. schéma p. 31).

Pour une pression de 460 mm. de Hg, le nombre total des embryons trouvés dans l'utérus n'est pas inférieur à celui du groupe de contrôle, mais le nombre des oeufs en résorption est considérablement augmenté: 28,5% contre 0,9% dans le groupe de contrôle; en outre, le pourcentage est nettement plus élevé dans les sous-groupes où l'anoxie agit du 3^e au 6^e jours, que dans les autres sous-groupes.

Pour une pression de 360 mm. de Hg, le pourcentage des embryons résorbés s'élève encore et atteint 41,3%, le nombre total des embryons étant d'autre part inférieur à celui du groupe de contrôle. Et c'est dans le sous-groupe où l'anoxie intervint le 1^{er} et 2^e jours que se manifestent à la fois la réduction la plus importante du nombre total des embryons et le taux le plus faible d'embryons en résorption.

§§§ Par ailleurs, la gestation dura en moyenne 22,6 jours dans le groupe de contrôle, et dans les groupes d'essai soumis à une pression de 460 et 360 mm. de Hg, respectivement 24,2 et 24,6 jours.

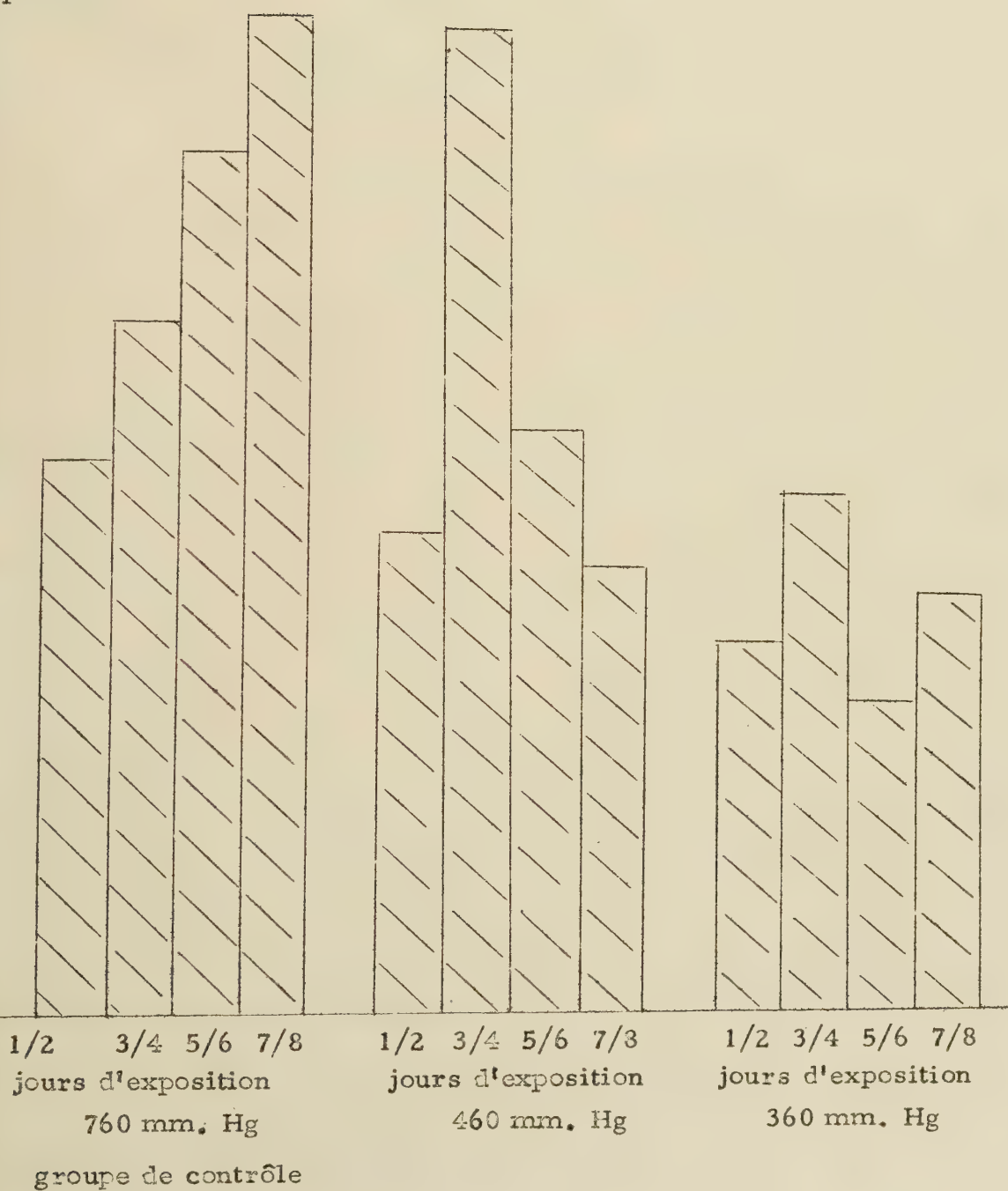
On constate de plus une augmentation légère, mais significative, de la taille et du poids chez les animaux des groupes d'essai, proportionnelle à l'intensité de la dépression.

Les conditions techniques propres à cette série font entrer en ligne de compte des paramètres que la série précédente ne mettait pas en valeur: l'âge atteint par l'embryon au moment de l'exposition à l'anoxie et le pourcentage des oeufs en résorption. Aussi la comparaison serait-elle hasardeuse.

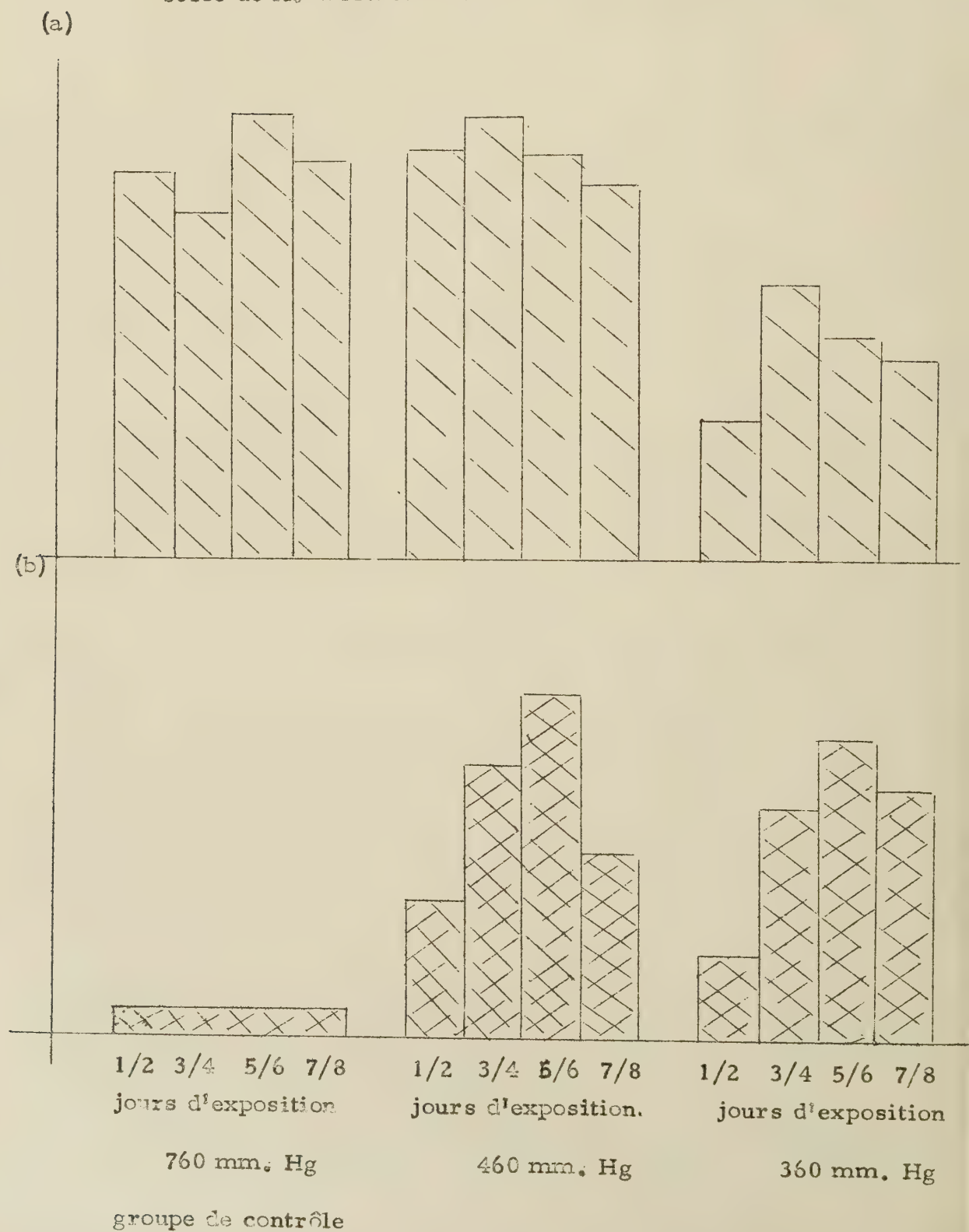
Il apparaît de toutes façons que les résultats obtenus sont complexes et que les lois qui les régissent ne peuvent être saisies de façon immédiate, au seul vu des données numériques: la date d'intervention et l'intensité de l'anoxie ont entraîné des variations du taux des oeufs en résorption, du taux des embryons morts-nés et du nombre des jeunes animaux par portée; mais il semblerait a priori que ces paramètres aient été influencés de façon absolument indépendante, ce qui est difficile à admettre, même comme simple hypothèse de travail.

Nombre des jeunes animaux par portée chez les femelles qui allè-
rent librement jusqu'à la fin de la gestation, dans la série de A.
Werthemann et ses collaborateurs.

Nombre moyen
par portée



Valeur totale de la portée (a) et pourcentage des oeufs en résorption (b) chez les femelles césariées au 14ème jour, dans la série de A. Werthemann et ses collaborateurs.



L'augmentation constatée de la taille et du poids des jeunes animaux pourrait soulever l'hypothèse d'une action hyperplasante générale, qui agirait comme un facteur de croissance exagérée. Mais il s'est manifesté parallèlement une augmentation de la durée de la gestation, qui en représente peut-être la raison véritable. C'est bien ce que suggère un travail de H. Tuchmann-Duplessis (H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parrot: C.r. des séances de la Soc. de Biol. CL, 5, 1956.- Presse Med. 86, 1955) : cet auteur, au cours de travaux sur l'hormone somatotrope anté-hypophysaire et son rôle dans le développement embryonnaire, a montré que l'augmentation de poids des jeunes animaux constatée par de nombreux auteurs à la suite de l'administration de l'hormone à la mère pendant la gestation, n'était pas en rapport avec l'action hormonale, mais avec la prolongation de la gestation.

3) Si l'on examine par ailleurs l'influence qu'ont exercé les modalités de réalisation de l'anoxie sur la survenue des malformations dans leurs différents types, les constatations suivantes peuvent être faites:

a) Le stade de développement atteint par l'embryon au moment où intervient l'anoxie se trouve au premier plan:

§ Les expérimentations de K. H. Degenhardt sont les plus démonstratives à cet égard. L'auteur, étudiant le cas particulier des malformations de la colonne vertébrale, a mis en évidence une corrélation étroite entre le moment de l'exposition à l'anoxie et le topographie des malformations obtenues.

Etablissant la courbe générale de fréquence des malformations vertébrales en fonction de la date de l'exposition, l'auteur constata que cette courbe amorce une ascension nette pour le 8° jour de la gravidité, atteint son maximum au 9° jour, puis décroît régulièrement jusqu'au 11° jour (cf. schéma p. 34).

De même, si l'on établit de façon distincte pour les animaux soumis à l'anoxie les 8°, 9° et 10° jours de la gestation la courbe de fréquence des anomalies constatées au niveau des divers segments vertébraux, ces courbes rappellent celle de la distribution binomiale, et leurs maxima correspondent pour chacun des jours considérés à un segment précis de l'axe vertébral: la colonne cervicale basse au 8° jour, la colonne dorsale basse au 9° jour, la colonne lombaire basse au 10° jour (cf. schéma p. 35).

§§ T. H. Ingalls, C. G. Tedeschi et M. M. Helpers n'ont observé de lésions oculaires que chez les animaux qui furent soumis à l'anoxie du 14° au 17° jours de la gestation.

§§§ T. H. Ingalls, F. J. Curley et R. A. Prindle ont relevé dans leur série que l'anencéphalie n'était apparue que chez les animaux exposés au 8° jour de la gravidité, ce qui concorde avec la grande fréquence des malformations graves du cerveau observée chez le même animal par Ujihiro Murakami et ses collabo-

rateurs pour une anoxie intervenue à la même date.

b) Cependant, l'intensité de l'anoxie joue également un rôle:

§ Dans la série de K. H. Degenhardt, il apparut nettement que l'extension des territoires atteints fut proportionnelle à l'intensité de l'anoxie.

§§ Dans la série de T. H. Ingalls, F. J. Curley et R. A. Prindle, l'anercéphalie fut observée chez les animaux soumis à une pression de 280 mm. de Hg, mais ne se manifesta ni dans le groupe où la pression avait été fixée à 260 mm. de Hg, ni dans le groupe de contrôle.

c) Surtout, C. G. Tedeschi et T. H. Ingalls ont observé un fait d'un grand intérêt: moitié environ des animaux examinés par ces auteurs révélèrent des anomalies morphologiques graves, mais aussi des anomalies vasculaires d'un type particulier, observées au niveau de la peau, des yeux et du système nerveux central:

§ La lésion élémentaire commune affecte la répartition, la quantité et la qualité des éléments endothéliaux et des éléments de soutien.

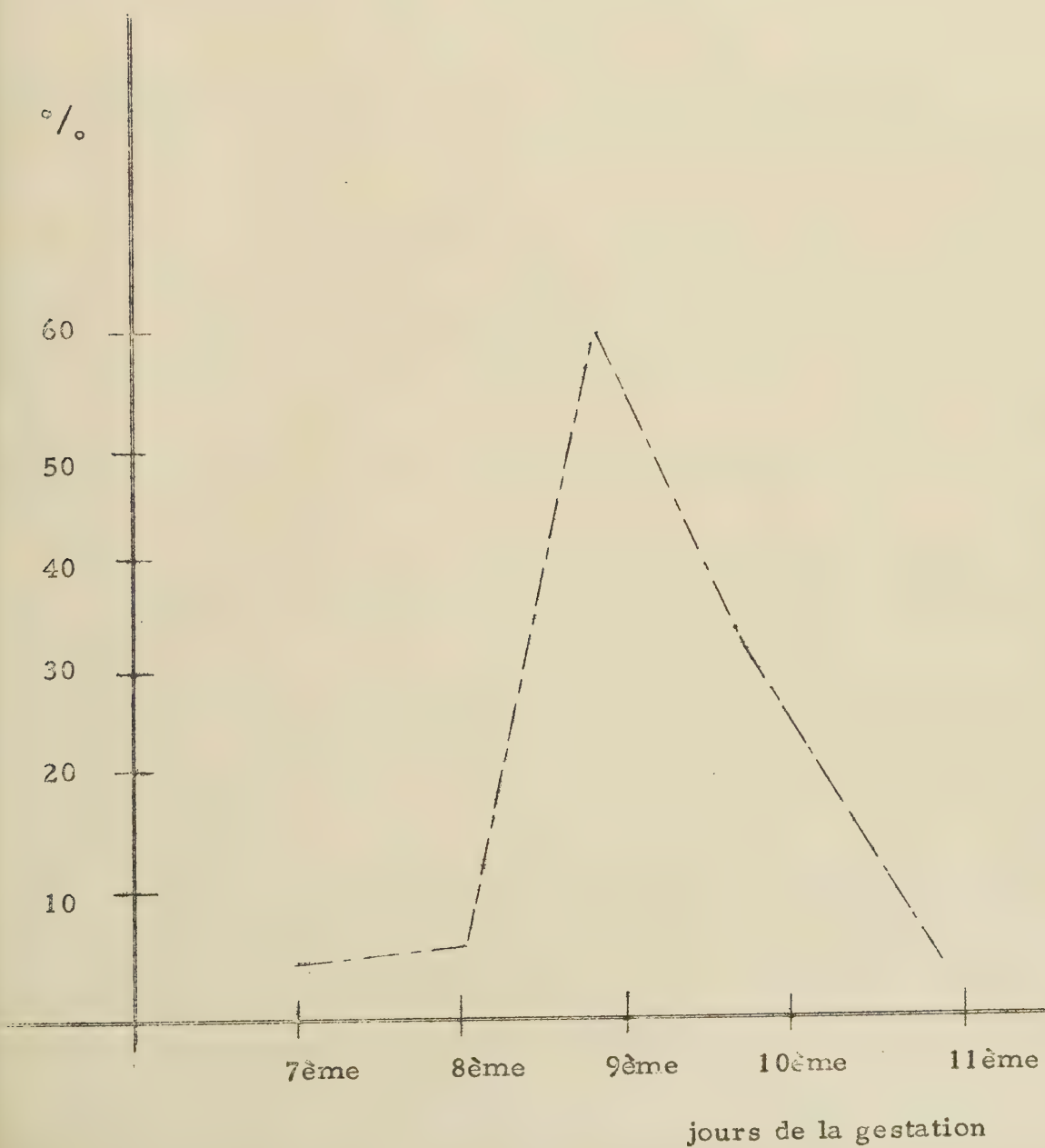
Divers aspects ont été réalisés, parmi lesquels les auteurs citent: la dilatation télangiectasique isolée des vaisseaux sanguins, observée au niveau du cuir chevelu; la prolifération des vaisseaux dans une zone limitée du système nerveux central, la lésion élémentaire intéressant la répartition de ces vaisseaux plus que leur constitution propre; des agglomérations limitées de capillaires sanguins au sein d'un stroma fibro-cellulaire à potentialité vasculaire; tous les aspects intermédiaires entre le tissu mésenchymateux indifférencié et les cellules endothéliales, avec formation de vaisseaux sanguins mal différenciés.

§§ Ces anomalies sont apparues dans des territoires atteints de malformations macroscopiques graves, associées à ces malformations, dont elles constituaient en quelque sorte le substratum à l'échelle histologique.

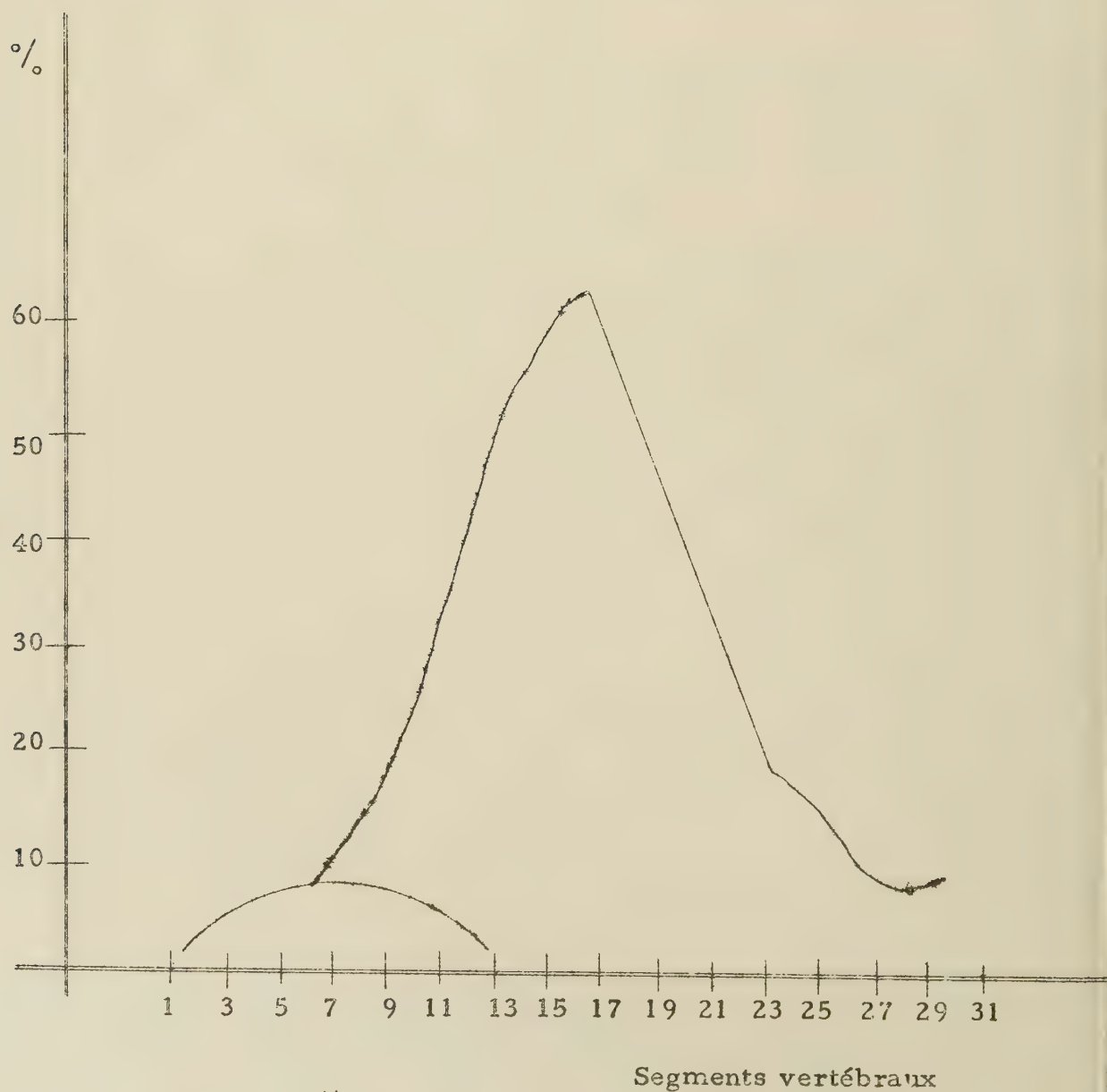
Et elles ont été vues dans quelques cas associées à des perturbations dans l'architecture des neurones du système nerveux central: condensations cellulaires dans des zones limitées, ou au contraire raréfaction cellulaire avec différenciation incomplète.

§§§ Enfin, les auteurs ont constaté que l'apparition de ces anomalies vasculaires était indépendante du stade de développement atteint par l'embryon au moment de l'exposition à l'anoxie.

Fréquence d'apparition des malformations de la colonne
vertébrale en fonction de la date de l'exposition à l'anoxie,
dans la série de K. H. Degenhardt,



Fréquence d'apparition des malformations au niveau des différents segments de la colonne vertébrale, pour une exposition à l'anoxie survenue au 9^{ème} jour de la gestation, dans la série de K.H Degenhar



4) Aucune différence essentielle ne distingue les malformations obtenues de celles qu'il est possible d'évoquer par d'autres agents tératogènes expérimentaux, ou que l'on voit parfois apparaître spontanément.

Les séries consacrées à l'étude des conséquences de l'anoxie sur des organes déterminés ont permis d'obtenir des malformations dont l'analogie est saisissante avec celles offertes par la pathologie humaine. Dans d'autres cas, où la superposition n'est pas possible, il n'en reste pas moins que les faits observés sont évocateurs et intéressants.

a) K. H. Degenhardt a observé chez le chien des malformations de la colonne vertébrale en tous points comparables à celles présentées par l'homme:

§ Tous les types de malformations élémentaires des corps vertébraux ont été réalisés, avec ou sans hypoplasie des arcs et des apophyses articulaires: vertèbres cunéiformes, division symétrique ou asymétrique des corps, fusion de vertèbres adjacentes au niveau des corps.

§§ Les types définitifs réalisés dépendent en grande partie du segment intéressé de l'axe vertébral: au niveau du rachis cervical, des syndrômes reproduisant celui de Klippel-Feil; l'hémi-vertèbre latérale dans tous ses caractères typiques au niveau des segments dorsal inférieur et lombaire; des vertèbres de transition, avec ou sans sacralisation, dans la région lombosacrée.

La cyphose, la scoliose, la cypho-scoliose et la torsion du rachis sur son axe se manifestèrent, en concordance avec les malformations.

b) A. Werthemann et ses collaborateurs, T. H. Ingalls, C. G. Tedeschi et M. M. Helporn, qui ont étudié les malformations oculaires, sont parvenus à des résultats concordants:

§ De véritables cataractes expérimentales ont été observées, en tous points semblables aux cataractes de l'homme, et en particulier à celles que l'on voit affecter les nouveaux-nés à la suite de l'infection rubéolique de la mère pendant les premiers stades de la gestation.

§§ Par ailleurs, les lésions caractéristiques de la fibroplasie rétro-lentale ont été reproduites: prolifération de néo-vaisseaux souvent mal différenciés, provenant des capillaires de la rétine, formant des excroissances bourgeonnantes qui gagnent le corps vitré, accompagnée d'œdème et d'hémorragies.

La similitude des lésions oculaires de la fibroplasie rétro-lentale avec certaines des anomalies observées dans les expérimentations par l'anoxie intervenue au cours de la gestation est un fait intéressant. Car l'étiologie de cette affection a été l'objet de nombreuses controverses.

L'observation clinique a révélé l'existence d'une corrélation entre l'apparition de la fibroplasie rétro-lentale chez le prématuré et le recours à des concentrations élevées d'oxygène dans les incubateurs artificiels. Comme par ailleurs l'expérimentation a permis de reproduire des lésions oculaires semblables à celles de la fibroplasie par l'exposition de jeunes animaux dans des atmosphères artificielles à forte concentration d'oxygène, une théorie pathogénique a vu le jour, qui invoque une toxicité propre de l'oxygène à l'origine de la maladie.

Cependant, en clinique, cette corrélation n'a pas été constatée par tous les auteurs. Et il est apparu en outre que la fibroplasie pouvait être observée sans que les enfants atteints aient jamais été soumis à l'oxygénation artificielle. Bien plus des cas en furent rencontrés chez des enfants morts-nés.

On a aussi invoqué, à l'origine de l'affection, le transfert brutal de l'atmosphère à haute concentration d'oxygène des incubateurs dans l'atmosphère normale. Des observations cliniques viennent à l'appui de cette hypothèse, montrant que les lésions de la fibroplasie rétro-lentale se développent après que le transfert ait été effectué des incubateurs dans l'atmosphère normale, et que des lésions déjà constituées sont susceptibles de régresser si de l'oxygène est à nouveau administré. Mais, d'autres auteurs ont vu aussi l'inverse se produire: des observations ont été publiées, où l'on voit la fibroplasie typique se développer dans toute son ampleur à la suite de l'exposition à l'oxygène à forte concentration d'enfants qui étaient porteurs des lésions initiales de la maladie.

L'aspect expérimental de la question a été récemment étudié par Lars J. Gyllensten et BO E. Hellström:

1) Dans une première série expérimentale, les auteurs ont étudié chez la souris l'effet de fortes concentrations d'oxygène au cours des premiers jours suivant la naissance.

Ils opérèrent sur trois groupes de souris qui furent soumis à l'action d'une atmosphère contenant 98% d'oxygène.

°. Les animaux du premier groupe étaient âgés de moins de 16 heures.

Ils furent divisés en trois sous-groupes dans lesquels la conduite expérimentale fut la suivante: § dans le 1° sous-groupe, les animaux subirent à deux reprises une exposition de 2 jours, à 1 jour d'intervalle; §§ dans le 2° sous-groupe, l'exposition dura

de 2 à 16 jours, sans interruption; §§ dans le 3° sous-groupe, l'exposition dura 5 jours et fut interrompue par un transfert brutal en atmosphère normale.

Les auteurs ont noté les résultats suivants à l'issue des examens:

§ Dans le 1° sous-groupe, où l'exposition avait été intermittente, la prolifération et la dilatation des vaisseaux hyaloïdiens rétro-lentaux fut l'anomalie la plus fréquente.

§§ Dans le 2° sous-groupe, où l'exposition avait été continue, à ces mêmes anomalies vient s'ajouter un retard du développement des vaisseaux rétinien.

§§§ Dans le troisième sous-groupe, où l'exposition fut brutalement interrompue par un transfert en atmosphère normale, les anomalies observées sont très analogues aux lésions de la fibroplasie rétro-lentale: la dilatation et la prolifération des vaisseaux hyaloïdiens rétro-lentaux et des vaisseaux rétinien fut observée, et les auteurs ont vu dans le corps vitré l'irruption de capillaires néo-formés nés des vaisseaux rétinien, ainsi que des hémorragies dans la rétine.

°°/. Les animaux du deuxième groupe furent soumis à l'âge de 5 jours, comme ceux du 3° sous-groupe du premier groupe, à une exposition de 5 jours, brutalement interrompue par un transfert en atmosphère normale.

Ceux du troisième groupe subirent le même traitement, mais à l'âge de 10 jours.

Les lésions observées furent du même type que dans le premier groupe, mais se montrèrent d'autant moins fréquentes et d'autant moins marquées que les animaux étaient plus âgés.

B) Dans une autre série expérimentale, les auteurs se sont tournés vers l'anoxie: ils soumirent des souris des tout premiers âges à une atmosphère contenant de l'azote, et de l'oxygène à une concentration de 5% à 6%. La durée de l'exposition varia de 3 à 10 heures par jour, pendant 1 à 22 jours.

Les auteurs ne constatèrent pas de lésions comparables à celles de la fibroplasie rétro-lentale, et en particulier aucune image de prolifération vasculaire.

Il ressort donc de ces essais que l'exposition à une forte concentration d'oxygène a permis de reproduire des lésions analogues à celles de la fibroplasie rétro-lentale, mais seulement dans des conditions précises: lorsqu'une exposition de longue durée a été brutalement interrompue par un transfert en atmosphère normale. Ce qui tendrait à confirmer que le facteur déterminant dans la genèse de l'affection est

bien représenté par l'adaptation excessivement rapide à l'atmosphère normale, au sortir des incubateurs où règne une atmosphère sur-oxygénée.

Il faut noter aussi que la sensibilité de l'œil s'est montrée d'autant plus grande que l'animal était plus jeune.

Quant à l'anoxie, elle n'a pas provoqué de lésions semblables à celles de la fibroplasie. Il y a là évidemment une contradiction avec les résultats obtenus par T. H. Ingalls, C. G. Tedeschi et M. M. Helpers, qui, il est vrai, firent intervenir l'anoxie au cours même de la gestation, et dans des stades précoces. Il est néanmoins remarquable que la sur-oxygénation post-natale réalisée dans les conditions précises exposées ci-dessus et l'anoxie des stades précoces du développement soient toutes deux capables de provoquer les lésions de la fibroplasie rétro-lentale, alors que l'anoxie post-natale s'en révèle incapable. On pourrait invoquer l'anoxie relative provoquée brutalement par le transfert des incubateurs à l'atmosphère normale. Mais ceci suggère également que l'affection en cause pourrait fort bien ne pas répondre à une pathogénie univoque.

c) Les lésions de type prolifératif déjà observées chez les Oiseaux au niveau du système nerveux central par W. Mushett ont été également rencontrées chez les Mammifères, où elles soulèvent les mêmes hypothèses sur leur devenir et leur possible participation à la genèse de tumeurs du système nerveux central.

C'est dans la série de Ujihiro Murakami et ses collaborateurs que les constatations ont été les plus nettes, et les auteurs ont observé dans l'un de leurs cas une masse cellulaire issue des plexus choroïdes dans la paroi d'un ventricule latéral, ainsi que de nombreuses proliférations des cellules épendymaires au niveau du troisième ventricule.

Les caractères généraux de l'action tératogène de l'anoxie chez les Mammifères sont donc identiques à ceux observés chez les Oiseaux et chez les Amphibiens.

Tous les degrés se sont manifestés dans la gravité des conséquences, tous les territoires ont été touchés.

La date d'intervention de l'anoxie a en grande partie conditionné l'apparition de types déterminés de malformations. Cependant, d'autres modalités de la réalisation de l'anoxie doivent aussi être prises en considération, en particulier l'intensité du déficit en oxygène.

L'anoxie n'a pas donné naissance à des malformations de nature spéciale. Mais l'expérimentation a permis dans ce groupe zoologique de reproduire avec une très grande analogie des malformations limitées ordinairement observées en clinique humaine.

SYNTHÈSE

I.

Incontestablement, dans toutes les expériences rapportées, c'est au stade de développement atteint par l'embryon au moment de l'exposition à l'anoxie qu'a tenu l'apparition des différents types de malformations observés. Et, travaillant sur un animal déterminé, il serait très possible de préciser l' " horaire " permettant de créer à volonté les malformations que l'on désirerait voir apparaître.

C'est d'ailleurs ce qu'ont effectivement réalisé deux auteurs américains (Gilbert W. Meier, Emil W. Menzel : prenatal oxygen deprivation and subsequent specific behavior dysfunctions. Science, 122, 3166, 419, 1955). Admettant qu'une anoxie intervenue chez le poulet à la phase de plein développement du système oculo-moteur, c'est-à-dire aux alentours du 8° jour de l'incubation, devrait entraîner des troubles du comportement à prédominance oculaire, les auteurs, dans le but de vérifier cette proposition, explorèrent le réflexe opto-kinétique de poulets qui avaient subi l'anoxie aux 4°, 8°, 12°, 16° ou 19° jours de l'incubation. Les résultats furent conformes aux suppositions: les poulets soumis à l'anoxie au 8° jour de l'incubation, en comparaison des poulets des autres groupes, présentaient un déficit statistiquement significatif de leur comportement, imputable à un trouble de leurs fonctions oculaires, comme l'objectivèrent l'étude du réflexe opto-kinétique, ainsi d'ailleurs que d'autres tests.

Ceci n'est vrai toutefois que si l'on veut bien faire abstraction d'autres facteurs intervenant dans les modalités de l'expérimentation, car, non moins incontestablement, l'intensité de l'anoxie et la durée de son action ont grandement influencé la survenue des malformations. Mais la loi qui les domine reste proprement insaisissable si l'on choisit de comparer toutes les expérimentations rapportées.

Il serait encore simple de pouvoir dire qu'une trop forte intensité de l'anoxie ou une exposition trop longue masque l'effet des stades, en substituant à l'action nuancée de celui-ci une agression brutale, tout juste capable de bloquer le développement. Et l'on verrait bien s'appliquer là une " loi du tout ou rien ", selon laquelle intensité et durée d'exposition se verraient affecter un niveau critique en-deçà duquel tout serait possible par le jeu des dates d'intervention, mais au-delà duquel tout s'effacerait devant la loi des intensités et des temps. Or, il n'en est pas ainsi dans tous les cas.

Chez les Oiseaux, l'intensité de l'anoxie et la durée du temps d'exposition sont apparus essentiellement comme facteurs capables d'aggraver les taux de mortalité et de malformations, mais n'ont pas manifesté d'influence particulière sur le type des malformations. Et dans la série de J. Gallera, où les pourcentages de l'oxygène ont varié entre les limites les plus larges, une " loi du tout ou rien " a joué: dès que le pourcentage de l'oxygène est passé au-dessous de la moitié du pourcentage normal, la fréquence des oeufs inhibés dans leur développement et des embryons porteurs de malformations a atteint, sans transition, des proportions catastrophiques.

Les choses se compliquent lorsqu'il s'agit de Mammifères. Voyant, dans la série de T. H. Ingalls, F. J. Curley et R. A. Prindle, que l'anencéphalie est apparue dans le seul groupe où la pression avait été fixée à 280 mm. de Hg, et que par ailleurs, dans la série de Ujihiro Murakami et ses collaborateurs, les variations du taux des embryons morts prématurément ont laissé apparaître un effet de seuil en fonction de l'intensité de la dépression, on serait tenté de chercher d'autres faits du même ordre et de créer, à côté de la loi des stades, une loi des gradients de dépression qui serait sur le plan de l'intensité de l'anoxie ce que la loi des stades représente sur le plan des moments d'exposition. Mais rien de tel n'est possible.

Dans la série de Ujihiro Murakami et ses collaborateurs, les gradients de dépression et les temps de décompression ont entraîné des variations peu explicites des taux d'apparition des morts prématurées et du nombre des embryons normaux; mais parallèlement, le pourcentage des embryons porteurs de malformation a manifesté une fixité inébranlable.

Quant à la série de A. Werthemann et ses collaborateurs, elle constitue un bon exemple de la subtilité avec laquelle l'intensité de l'anoxie semble venir s'insérer dans le déterminisme des troubles observés. Dans cette série, il s'établit des correspondances complexes entre, d'une part, l'intensité de la dépression, d'autre part le pourcentage des oeufs en résorption, la fréquence d'apparition des animaux morts-nés, la valeur totale de la portée; mais ces paramètres n'ont en outre pas manqué d'accuser des maxima et minima pour certaines dates précises de l'intervention de l'anoxie. Et si l'on se propose, sur les seuls renseignements tirés des protocoles expérimentaux, d'éclaircir ces actions intriquées, il apparaît vite que l'on se trouve aux prises avec un problème dont l'ensemble des données n'a pas été posé: il devient évident qu'un facteur intervient, qui n'est pas précisé dans les dispositions préliminaires de l'expérimentation.

En réalité, chez les Oiseaux, les variations observées selon l'intensité et la durée ont été très probablement le reflet de l'influence réelle que ces facteurs sont capables d'exercer sur l'oeuf en développement. Chez les Mammifères, par contre, aux paramètres: moment, durée et intensité de l'anoxie, seront venues

s'ajouter les réactions de l'organisme maternel: l'intensité et la durée ont agi sur la mère, et par l'intermédiaire de celle-ci, sur l'oeuf, selon des modalités indépendantes du moment de l'action mais liées aux réactions variables de l'organisme maternel à une anoxie plus ou moins importante. C'est bien ce que suggère l'augmentation de la durée de la gestation constatée par A. Werthemann et ses collaborateurs.

Or, à l'origine de la résorption des oeufs, il est vraisemblable que le comportement de la muqueuse utérine mérite la première place. Et il faut bien constater que les femelles ne furent jamais examinées à une date antérieure au 14^e jour de la gestation. Dans ces conditions, on est en droit de supposer que les oeufs résorbés très précocément ont pu échapper à toute investigation. Et c'est probablement en grande partie à ce fait que l'on doit rapporter l'incohérence apparente des données numériques.

II.

Si l'anoxie est intervenue pour une part en inhibant ou en ralentissant les phénomènes organogénétiques majeurs d'un moment précis du développement, il faut noter qu'elle ne s'est pas bornée à exercer un effet inhibiteur.

Les malformations se groupent aisément dans la catégorie des anomalies par défaut si l'on considère les seules données de l'examen macroscopique.

Au contraire, les investigations histologiques ont révélé la fréquence des réactions hyperplasiques, constatées au niveau du système nerveux central par W. Mushett et Ujihiro Murakami et ses collaborateurs, au niveau de l'oeil par A. Werthemann et ses collaborateurs et par T. H. Ingalls, C. G. Tedeschi et M. M. Helpen, de même que par Lars J. Gyllensten et Bo E. Hellström, au niveau des vaisseaux par C. G. Tedeschi et T. H. Ingalls.

Et les réactions hyperplasiques vasculaires se sont montrées en apparence indépendantes de la loi des stades, de même que les anomalies histologiques du système nerveux central.

INTERPRETATION

I.

L'influence du stade de développement ne constitue pas un caractère singulier des expérimentations rapportées. Elle ne témoigne pas d'une propriété particulière de l'agent offensif mais exprime que l'oeuf a été lésé au cours de son organogénèse à une phase déterminée, caractérisée par la vulnérabilité temporairement accrue de certaines ébauches en voie de formation. Cette modalité se retrouve dans toutes les expériences de tératologie, quel que soit le type d'agression mis en oeuvre.

Et c'est en se référant au développement normal de l'oeuf que l'on peut interpréter la loi des stades. Selon les temps d'incubation ou de gestation préalables en atmosphère normale on voit se succéder les malformations dans un ordre déterminé : celles des ébauches cérébrales, celles des yeux et de la moelle épinière, les malformations cardio-vasculaires, les malformations des membres. Et l'on évoque alors selon le cas, lorsque les modalités de l'investigation n'ont pas permis de la prouver sur le fait, une inhibition ayant porté sur des phénomènes précis : invagination gastruléenne et formation de l'ectoblaste, l'évolution de la plaque neurale ; apparition du chordo-mésoblaste et de l'entoblaste, puis, différenciation de la chorde, du mésoblaste, des somites, des néphrotomes.

Si les malformations s'expriment finalement en termes d'anomalie adulte, il est donc possible de les transférer sur le plan de la cinématique du développement, en les rapportant a posteriori à un moment de l'organogénèse normale.

II.

Agissant comme agent spécifique, l'anoxie aurait pu exercer une action sélective, touchant certains tissus, en laissant d'autres intacts. Et l'on pourrait en effet rappeler à ce propos que le tissu nerveux a manifesté une susceptibilité particulière vis-à-vis de l'anoxie, constatation déjà faite par Spratt.

En réalité, comme le montre bien la diversité des malformations obtenues, au stade où elle exerça son action, l'anoxie n'épargna aucune des ébauches en voie d'évolution.

Ce caractère global dans l'action tératogène est sans aucun doute à rapporter à la généralité même des conséquences engendrées par la privation d'oxygène, qu'aucun tissu ne peut supporter sans dommage, surtout lorsqu'il s'agit d'un organisme en voie de constitution.

Une série expérimentale de O. Leder (VIII) permet de se rapprocher de plus près ce problème de l'action de l'anoxie.

§ L'auteur soumit des oeufs d'Amphibiens, dans les tout premiers stades du développement, et pour une durée de quatre jours et demi, à un mélange gazeux d'oxygène et d'azote, contenant 2,5% d'oxygène.

§§ Les investigations histo-chimiques pratiquées par l'auteur révélèrent essentiellement au niveau des plaques neurales d'importantes perturbations dans la répartition des nucléo-protéines, aussi bien dans le noyau que dans le cytoplasme.

Si l'on interprète ces faits à la lumière des travaux de Brachet, de Boivin, de Caspersson, on doit admettre que l'anoxie a exercé une action inhibitrice sur les phénomènes les plus fondamentaux de la vie cellulaire: la formation des nucléo-protéines du noyau, leur migration dans le cytoplasme et leur intervention dans la synthèse des desmolases cytoplasmiques et des protéines spécifiques de la cellule.

Ces conclusions sur l'infrastructure biochimique de l'inhibition anoxique ne seraient pas transposables au cas de l'anoxie due au gaz carbonique. La série de J. Gallera a montré que l'acide carbonique en excès manifeste une action tératogène qui se distingue de celle de l'anoxie pure par son intensité et par son action élective sur le tissu nerveux et l'aire vasculaire.

Ce caractère personnel dans l'action tératogène n'est pas surprenant, car il ne s'agit plus ici simplement d'anoxie. Aux effets produits par le déficit en oxygène se surajoute l'action toxique propre du gaz carbonique: c'est ce que montre bien dans la série de J. Gallera le fait que le gaz carbonique a manifesté son effet nocif, même en présence de surplus considérables d'oxygène.

L'action de l'oxyde de carbone est du même type: simultanément, ce corps entrave le transport sanguin de l'oxygène en bloquant la fonction oxyphorétique de l'hémoglobine, et exerce une action directe sur le mécanisme enzymatique de la respiration cellulaire. Des observations ont été publiées de malformations survenues à la suite de l'intoxication oxycarbonée de la mère pendant la grossesse: c'est le système nerveux central qui fut touché avec prédilection.

D'autres travaux seront peut-être susceptibles de faire grandement progresser nos connaissances du sujet à cette échelle d'observation.

Il en est ainsi en particulier de travaux récents de C. Lutwak-Mann sur l'anhydrase carbonique.

L'auteur a établi que l'anhydrase carbonique était présente au niveau du tractus génital femelle des Mammifères. Selon

L'animal considéré, la localisation exacte varie: chez certains, comme le mouton ou le lapin, l'anhydrase carbonique est toujours présente au niveau de l'endomètre, en dehors comme au cours de la gestation; chez d'autres, comme le rat, elle en est absente, mais c'est alors le placenta qui la contient.

Mais le fait capital est que l'activité anhydrasique des organes considérés se montre strictement dépendante de l'activité progestative:

§ Opérant chez le lapin, l'auteur mesura l'activité anhydrasique de l'endomètre pendant la grossesse et fit alors les constatations suivantes (cf. schéma p. 47): alors que chez la lapine non gestante l'activité anhydrasique de l'endomètre s'établit aux environs de 20 unités, à partir du 4^e jour suivant la fécondation, elle s'élève graduellement jusqu'à atteindre 100 unités au 8^e jour, s'y maintient jusqu'au 12^e jour, puis s'abaisse progressivement jusqu'à sa valeur initiale, atteinte aux environs du 20^e jour. Parallèlement, le placenta montre une activité anhydrasique fortement accrue, principalement au niveau du placenta maternel.

§§ L'auteur mesura l'activité anhydrasique de l'endomètre après injection de progestérone à des lapines non gestantes.

Elle constata que cette hormone provoque une augmentation de l'activité anhydrasique de l'endomètre.

Ainsi, chez le lapin, il est apparu que l'activité anhydrasique de l'endomètre au cours de la gestation passe par un maximum qui coïncide avec la phase lutéale. Il s'est révélé en outre que l'activité anhydrasique du placenta était très élevée pendant la grossesse.

Ceci suggère fortement que l'équilibre hormonal de la gestation intervient de façon nette dans la répartition de l'anhydrase carbonique au niveau du placenta et de l'endomètre. On peut en inférer provisoirement qu'une perturbation de cet équilibre serait fort capable d'entraîner des perturbations parallèles de la répartition de cette diastase.

A en juger d'après ce que l'on connaît actuellement de ses propriétés, les conséquences d'une perturbation de cet ordre pourraient être graves pour l'oeuf en nidation:

§ Par son rôle dans l'orientation de la réaction réversible entre d'une part l'eau et l'anhydride carbonique, d'autre part l'acide carbonique, l'anhydrase carbonique intervient dans le maintien de l'équilibre acido-basique: sa carence pourrait entraîner de graves conséquences sur la respiration.

§§ On sait de plus que l'anhydrase carbonique préside aux réactions qui se poursuivent au niveau de

nombreuses zones d'échanges dans l'organisme, et intervient par exemple comme telle dans la sécrétion du liquide céphalo-rachidien, dans la résorption du sodium au niveau du tubule rénal.

La question se pose de savoir dans quelle mesure elle n'interviendrait pas dans les échanges qui se déroulent au niveau de la barrière utéro-placentaire: dans les troubles de sa répartition seraient alors impliquées une gêne de la nutrition foetale et, en particulier, une anoxie.

Mais on ne sait encore rien de très précis sur le rôle que pourrait jouer cette diastase dans les phénomènes du développement foetal.

C. Lutwak-Mann, pour tenter de répondre à cette question, a injecté à des rates gestantes du 2-acétylamino-1,3,4-thiodiazol-5-sulfonamide (Diamox 6063): il en est résulté une inhibition in vivo de l'anhydrase carbonique, chimiquement vérifiée, mais nulle malformation.

III.

Si des anomalies du système nerveux central ont été notées pour des dates variables de l'intervention de l'anoxie, aucune autre explication ne peut a priori en être fournie qu'une sensibilité particulière de ce tissu au déficit en oxygène, et la lenteur de son évolution.

Dans les stades précoces, l'anoxie inhibe la formation des branches nerveuses primordiales. C'est ainsi que s'explique l'apparition de monstres comme les anencéphales.

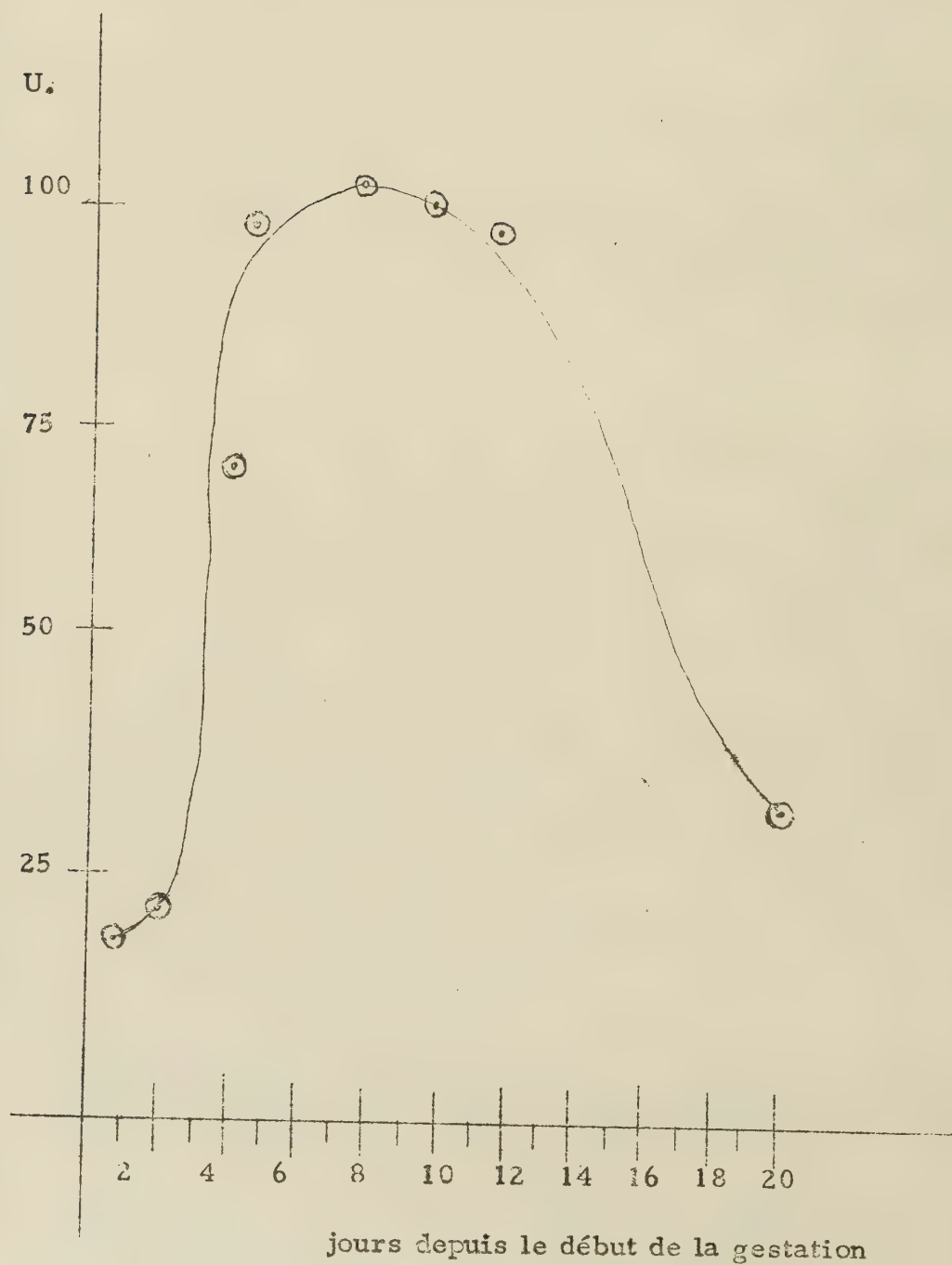
Mais dans les stades ultérieurs, alors que les grandes lignes morphologiques du système nerveux central sont déjà fixées, au sein même du névraxe se poursuit l'histogenèse, qui ne sera pas même achevée à la naissance. Et la constatation de lésions fines évoquées postérieurement aux stades primordiaux montre que les processus de différenciation secondaire sont, eux aussi, sensibles à l'anoxie.

Le système nerveux est donc vulnérable dans tout le cours de son évolution.

IV.

Les notions exactes manquent sur les lois qui régissent les réactions hyperplasiques du système nerveux central et du système vasculaire.

Activité anhydrique au niveau de l'utérus de la lapine au cours de la gestation, d'après C. Lutwak-Mann.



La signification de ces lésions ne peut être définie sur des arguments incontestables, mais il semble bien qu'il ne s'agisse pas de deux phénomènes très différents. Ce qui frappe, c'est, au niveau même des lésions du tissu nerveux, l'importance de la prolifération vasculaire, notée par W. Mushett et par Ujihiro Arakami et ses collaborateurs; ces derniers auteurs ont mis l'accent sur l'importance des phénomènes d'ordre circulatoire dans les malformations encéphalo-méningées qu'ils ont examinées chez leurs animaux, avec en particulier l'hyperhémie des vaisseaux arachnoïdiens et de fréquentes hémorragies méningées. L'hypothèse d'un trouble élémentaire de nature vasculaire ne peut manquer d'être soulevée.

Or, les constatations de C. G. Tedeschi et T. H. Ingalls vont dans ce sens. Les anomalies vasculaires qu'ils ont observées comparurent parfois comme des anomalies isolées siégeant au niveau de la peau. Mais leur présence était la règle à l'examen histologique pratiqué sur des territoires affectés de malformations macroscopiques graves: les ébauches cérébrales, les yeux, la colonne vertébrale, la voûte palatine.

Les auteurs ont vu au niveau du système nerveux central coexister dans le même territoire des proliférations vasculaires et des perturbations dans l'architecture des neurones.

Et certains faits cliniques militent également en faveur de cette conception: l'association de reins polykystiques et d'anéurysmes du Polygone de Willis; l'association de malformations cardiaques-vasculaires et d'anomalies des vaisseaux méningés; l'importance de la place tenue par les anomalies vasculaires dans le tableau du mongolisme; les associations morbides parfois présentées par la fibroplasie rétro-lentale, que l'on peut voir coïncider avec la microcéphalie, l'hydrocéphalie.

Comme les auteurs le soulignent, il est alors très raisonnable de supposer que les réactions vasculaires à l'anoxie pourraient représenter un trouble fondamental, où les différentes malformations macroscopiques trouveraient une pathogénie commune.

Ce ne serait pas là une hypothèse difficile à admettre: les lésions vasculaires ne sont pas des lésions "comme les autres" car leurs conséquences sont lourdes sur la vie cellulaire. Et, quelles soient survenues au stade de l'histogenèse ou au stade de l'organogenèse, elles n'ont pu manquer d'entraîner des perturbations graves imputables à elles seules, et en particulier l'anoxie. Et l'on imaginerait facilement que les troubles vasculaires soient responsables d'une anoxie des tissus, elle-même consécutive à la perturbation que l'anoxie générale aurait entraînée au niveau des vaisseaux.

Mais, c'est là faire une énorme part à l'hypothèse. Les lésions vasculaires se sont révélées sous des formes multiples;

une filiation existe certainement entre les phénomènes initiaux de l'agression et les images de prolifération; de même, les lésions observées de nature plus banale, telle que la torsion des capillaires, l'absence des cellules endothéliales, les agglomérats d'hématies dans la lumière des vaisseaux, ont sans aucun doute une place précise dans la succession des phénomènes pathologiques, vraisemblablement celle de conséquences tardives. D'autre part, nombre d'anomalies apparaissent avant toute présence vasculaire.

Et il resterait encore à savoir quel est le comportement exact des lésions vasculaires selon l'espace et le temps. Si certaines ébauches, correspondant à un territoire nettement limité, se montrent vulnérables au cours de la phase étroite qui couvre leur évolution, au système vasculaire échoit l'organisme tout entier. Mais son extension n'en est pas moins soumise au temps, et il n'est pas douteux qu'une anoxie intervenant à des dates variables atteint le système vasculaire à des phases d'extension topographique également variables, impliquant donc des lésions qui se manifesteront dans des territoires déterminés. Mais rien de tout ceci n'est encore exactement connu.

Il n'est donc pas possible dans l'état actuel de nos connaissances de rendre compte de tous ces faits en terme de système, puisqu'en particulier aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la date d'intervention de l'anoxie et le type ou la topographie de ces anomalies vasculaires, alors que l'existence d'une modalité de cet ordre est implicitement contenue dans les associations cliniques citées.

V.

Un autre problème se poserait, touchant la nature des phénocopies obtenues expérimentalement par l'anoxie: s'agit-il de phénocopies vraies ?

En dépit de son très grand intérêt, cette question ne sera pas examinée. Dans l'esprit des expériences rapportées, il suffit de constater que l'anoxie a permis de reproduire des malformations semblables à celles de l'homme, ce qui constitue une donnée immédiatement utilisable pour la compréhension du chapitre des malformations congénitales humaines sur le plan de l'étiologie.

VI.

Enfin, un dernier problème est posé dans les constatations faites par H. Rübsaamen dans une de ses séries expérimentales (H. Rübsaamen : Die Beeinflussung der Kiementwicklung von Triton im experimentellen Sauerstoffmangel. Zugleich ein Beitrag zum Problem der funktionellen Hyperplasie.- Beitr. path. Anat. III, 2, 1951).

L'auteur divisa en deux groupes des oeufs de Triton et les soumit à l'anoxie par exposition à des mélanges gazeux contenant de l'azote et un faible pourcentage d'oxygène.

Dans un premier groupe, 340 oeufs furent soumis dès le début du développement et pour une durée de 19 à 27 jours à une atmosphère contenant un taux d'oxygène de 5% à 10%.

Dans un second groupe, 1.172 oeufs, pris à des stades différents de leur évolution du stade initial à la neurula, furent exposés pour une durée de 7 à 26 jours à une atmosphère dont le taux d'oxygène était fixé à 3,4%.

L'auteur porta ses investigations sur le nombre et la taille des branchies.

§ Dans le premier groupe, il constata une augmentation de la longueur des branchies, de l'ordre de 10% à 40% par rapport à la norme.

§§ Dans le second groupe, il observa des branchies surnuméraires unilatérales et bilatérales, et le pourcentage d'apparition de ces branchies surnuméraires fut d'autant plus élevé que l'anoxie avait exercé son action à un stade plus précoce du développement.

La valeur de ces faits est d'un ordre différent de celle qui s'attache aux conséquences décrites jusqu'ici de l'anoxie: il ne s'agit plus de malformations, mais d'une hyperplasie localisée à un organe de fonction définie et nettement orientée dans le sens de cette fonction.

Le point à retenir est que l'anoxie s'est montrée capable d'entraîner des modifications morphologiques qui, bien loin de témoigner d'une inhibition de processus normaux du développement, expriment au contraire une réaction de l'oeuf vers l'adaptation aux conditions extérieures, et que cette tendance s'est manifestée dès les tout premiers stades du développement.

La question se pose de savoir quel degré de généralité est imparti à ce type de phénomènes, et si leurs modalités de production ne seraient pas soumises à des relations définissables sur le plan des rapports avec l'intensité, la durée et le moment d'intervention de l'anoxie.

Ce problème est d'autant plus intéressant qu'il se pose en pathologie humaine dans un cas très précis, mais qui n'est peut-être plus uniquement du ressort de l'embryologie: certains auteurs ont constaté l'apparition très fréquente d'une hypertrophie cardiaque dans des populations vivant à haute altitude, en pays de montagne. C'est notamment le cas de A. Rotta (7): ayant conjointement étudié des sujets vivant à une altitude de 4.500 mètres environ et des sujets vivant au niveau de la mer, l'auteur constata par l'examen radiologique que chez les 2/3

des individus en bonne santé vivant en altitude le diamètre transversal du cœur et sa surface de projection en position frontale accusaient une augmentation relative de l'ordre de 20%, par rapport aux valeurs trouvées chez les individus en bonne santé vivant au niveau de la mer.

Le problème a été abordé expérimentalement par divers auteurs (1,2,3,4,5,6,8,9). Mais la série présentant ici le plus d'intérêt est celle de E. L. Becker (3) : de par ses conditions techniques, elle se rapproche au plus du sujet de ce travail ; par ailleurs, le but poursuivi par l'auteur était précisément de déterminer par l'examen histologique si l'augmentation des dimensions du cœur entraînée par l'anoxie de la haute altitude était le témoin d'une hypertrophie vraie, ou au contraire d'une atteinte lésionnelle.

Opérant sur le chien, l'auteur eut recours à une femelle qui vivait depuis deux années dans une atmosphère artificielle correspondant à une altitude fictive de 6.500 mètres environ. Cette chienne ayant donné naissance à 7 jeunes chiens, ceux-ci furent transportés sur-le-champ en atmosphère normale et examinés entre le 1^o et le 4^o jours suivant la naissance. Six jeunes chiens du même âge élevés dans des conditions normales servirent de groupe de contrôle.

Les examens histologiques du cœur révélèrent chez les animaux du groupe d'essai une augmentation du nombre, de la longueur et du diamètre des noyaux, et la différence avec les valeurs constatées dans le groupe de contrôle se montra statistiquement significative (p inférieur à 0,01). Par ailleurs, les fibres étaient chez les animaux du groupe d'essai plus nombreuses et de diamètre inférieur.

L'auteur conclut que l'aspect de ces modifications montre qu'il s'agit bien d'une hypertrophie du myocarde, et non d'une atteinte lésionnelle.

A en juger d'après ces résultats, et d'après l'interprétation qu'en a donnée l'auteur, on pourrait donc supposer qu'il existe aussi chez l'homme au moins un exemple de réactions hyperplasiques telles que celles observées par H. Rùbsaamen dans sa série expérimentale.

Les mêmes problèmes se posent dans l'un et l'autre cas.

SIGNIFICATION EN PATHOLOGIE HUMAINE

Nombre des malformations créées par l'anoxie au cours des expérimentations rapportées ont leur pendant en pathologie humaine. Il en est ainsi des monstres, tels les anencéphales, tels les cyclopes. Compte tenu des différences zoologiques, les malformations cardio-vasculaires obtenues par G. Schelling sont analogues à certaines des malformations observées chez l'homme. Et si l'on envisage celles reproduites par K. H. Degenhardt au niveau du rachis, il ne s'agit plus d'analogie, mais d'identité.

Dans d'autres circonstances, les résultats expérimentaux ont plus suggéré qu'affirmé. On a vu que les constatations faites par A. Dietsche, W. Mushett et Ujihiro Murakami et ses collaborateurs soulèvent l'hypothèse d'une intervention de l'anoxie dans la genèse de la syringomyélie, et peut-être de certaines tumeurs du système nerveux central, et que les associations observées en clinique entre ces deux types d'affection constituaient un argument en faveur de cette hypothèse.

Les anomalies vasculaires mises en évidence par C. G. Tedeschi et T. H. Ingalls poussent à des réflexions du même ordre. Il est impossible de ne pas mettre en parallèle ces anomalies avec les processus angiomateux apparaissant chez l'homme au niveau de la peau et du système nerveux.

Lorsqu'on voit dans cette série expérimentale des malformations macroscopiques graves des grandes ébauches coexister avec des proliférations angiomateuses siégeant au niveau de la peau, du cerveau, de la rétine, on songe irrésistiblement à certains syndromes cliniques d'étiologie inconnue, dans lesquels précisément s'associent des lésions vasculaires angiomateuses et des lésions viscérales que rien ne semble pouvoir relier de façon cohérente, mais dont la coexistence ne peut cependant pas être considérée comme fortuite.

Il en est ainsi de la Maladie de Lindau, où peuvent s'associer un angio-réticulome du système nerveux central, avec parfois une angiomatose rétinienne, des reins polykystiques, une naevimatoze angiomateuse de la peau; les proliférations touchent d'ailleurs parfois d'autres viscères, et la coexistence d'anomalies au niveau des vaisseaux cérébraux est parfois constatée. L'oligophrénie de Sturge-Weber associe à une débilité mentale de gravité variable un naevus angiomateux de la face dans le territoire du trijumeau, et une angiomatose du lobe occipital. Dans la sclérose tubéreuse de Bourneville et Brissaud se trouvent associés à un état mental du type déficitaire de multiples tumeurs gliomateuses siégeant à la surface des hémisphères cérébraux et à la face interne des ventricules, et des tumeurs cutanées dont certaines sont de nature naevo-angiomateuse.

De tels tableaux semblent devoir défier de prime abord toute tentative d'explication. Aussi, l'immense intérêt des expériences de C. G. Tedeschi et T. H. Ingalls est-il d'avoir montré qu'il est possible par l'action de l'anoxie de reproduire des syndromes que leurs lésions élémentaires comme leurs associations morbides rapprochent de ceux précédemment cités.

Et il est opportun de rappeler à cette occasion que la fibroplasie rétro-lentale contracte elle aussi parfois des associations morbides suggestives, telles qu'avec la microcéphalie ou l'hydrocéphalie. Ce qui suggère que cette affection pourrait fort bien, dans un certain nombre de cas, n'être pas à rapporter à une action nocive locale, mais à une maladie du système vasculaire, dont elle serait la manifestation la plus apparente.

Les arguments ne manquent donc pas en faveur du rôle de l'anoxie dans la tératogenèse humaine. Mais lorsque le domaine clinique est abordé, de sérieuses difficultés surgissent pour le préciser.

En présence d'une malformation, si tant est que l'anoxie en ait été la cause, seul l'interrogatoire permettra de retrouver les circonstances qui ont pu la provoquer. En l'occurrence, il sera de toutes façons trop tard pour y remédier. Si l'on a la chance d'observer au cours même de la gestation une circonstance susceptible d'entraîner l'anoxie, dans l'état actuel de nos moyens d'investigation de l'oeuf in utero, à l'exception de la mort prématurée, rien ne saurait être conclu. Et l'on ne saura qu'après s'il s'en est ensuivi une malformation, c'est-à-dire trop tard encore.

Cette carence tient évidemment avant tout au fait que l'oeuf dans l'utérus, échappe à tout examen direct pendant une grande partie de la gestation, ce qui exclut la possibilité d'un diagnostic positif de malformation dans les stades précoces: la malformation ne sera révélée qu'à la naissance, à moins qu'elle n'ait entraîné l'apparition d'un symptôme bruyant, mais de mauvaise augure déjà, telle l'hydramnios.

Même le diagnostic d'anoxie foetale in utero est, lui aussi, d'une très grande difficulté: le signe essentiel que constituent les bruits du coeur ne sera audible qu'à partir de quatre mois et demi, et rien ne permet d'affirmer qu'il est permis de s'y référer pour trouver le témoignage d'une anoxie dont l'intensité peut être à la fois légère, quoique déjà nocive; les mouvements spontanés du fœtus sont aussi tardifs, et leur perturbation, l'abolition ou perception de mouvements convulsifs, est synonyme de désastre.

Tous ces signes ne pourraient avoir d'intérêt que dans des stades tardifs, où l'anoxie n'est plus à proprement parler tératogène, mais productrice de lésions, essentiellement neurologiques.

Seul le contexte clinique pourra fournir l'orientation indispensable.

Les antécédents pourront révéler des circonstances étiologiques dont l'expérimentation a révélé l'action tératogène, comme par exemple l'intoxication par le gaz carbonique, ou le vol à haute altitude sans protection spéciale.

Mais dans la plus grande majorité des cas, la raison de l'anoxie est à rapporter à un domaine anatomique nettement délimité, celui de la zone d'échange utéro-placentaire. Et le diagnostic d'anoxie foetale passera par celui des phénomènes pathologiques susceptibles d'intervenir en cette région au cours de la gestation, en vertu d'une étiologie contemporaine de celle-ci ou antérieure à elle.

On doit à H. Kübsaamen (in: Beitr. Path. Anat. 112, 336, 1952) une synthèse admirablement documentée de ce domaine de recherches cliniques. Comme l'indique l'auteur, il est un certain nombre de circonstances cliniques en rapport avec la pathologie de la gestation et la pathologie génitale de la femme dans lesquelles l'anoxie de l'oeuf a toutes chances de survenir: les troubles de la nidation, dont l'exemple le plus pur est représenté par la grossesse ectopique, mais qui peuvent aussi procéder d'implantations atypiques du placenta; les modifications de la muqueuse utérine, en rapport avec l'âge ou le cycle menstruel, ou avec les séquelles entraînées par des avortements ou une métrite antérieure; les hémorragies de la grossesse.

Or, l'auteur cite de nombreuses observations révélant que ces diverses circonstances pathologiques sont capables d'entraîner l'apparition de taux élevés de malformations congénitales:

I. Troubles de la nidation.

a) Par grossesse ectopique.

Dans la moitié des cas de grossesse ectopique examinés par Winkel (1), l'embryon était porteur de malformations, parmi lesquelles les anomalies des ébauches cérébrales, le spina bifida et les anomalies des membres prédominaient.

Sur 100 embryons de grossesse tubaire, Mall (2) en dénombre 96 qui sont porteurs de malformations.

b) Par implantations atypiques du placenta.

Sur 4.446 cas de placenta praevia, Greenhill (8) note que le pourcentage des enfants malformés atteint le triple du pourcentage habituel.

Aigner (9), Kampmeier (10), Unterrichter (11), Priebe (12), Ernst (13) ont également publié des observations où les anomalies de l'insertion placentaire se sont accompagnées de pourcentages élevés de malformations.

2. Modifications de la muqueuse utérine.

Schettleworth (3), ayant fait une enquête portant sur 350 cas, constata que plus d'un tiers des mères qui avaient donné naissance à un enfant mongolien étaient âgées de plus de 40 ans au moment de la conception.

Murphy (4), chez 570 familles où s'étaient produites 1.533 naissances, dont 607 concernant des enfants malformés, mit en évidence une augmentation significative du pourcentage des malformations lorsque l'âge de la mère dépassa 30 ans (cf. schéma p. 56).

Bleyer (5), sur 2.822 cas, constate un maximum de fréquence des enfants normalement constitués pour un âge des mères compris entre 20 et 30 ans, alors que le pourcentage maximum d'enfants mongoliens se manifeste chez les mères âgées de 42 ans.

Hegnauer (6), sur une série de 141.706 naissances, constata que le taux des enfants malformés était de 0,64% jusqu'à 20 ans d'âge des mères, passait par un minimum avec 0,59% pour 25 ans, et accusait un maximum pour 40 ans avec 1,72% (cf. schéma p. 57).

§§ Geyer (7), dans 33 cas de mongolisme, révéla que la conception avait parfois eu lieu dans une période où se manifestaient des troubles de la menstruation en rapport avec l'apparition de la ménopause.

§§§ Merz (14), Ries (15) ont publié des cas où l'apparition de malformations coïncidait avec des antécédents de curetage ou d'avortement récents.

3. Hémorragies de la grossesse.

Des cas d'hémorragies de la grossesse suivies de l'apparition de malformations ont été publiés par Catel et Krauspe (16), Schröder (17), Beidmelann (18).

H. Rübsaamen a d'autre part publié une statistique personnelle (in: Die Naturwiss. 11, 1955).

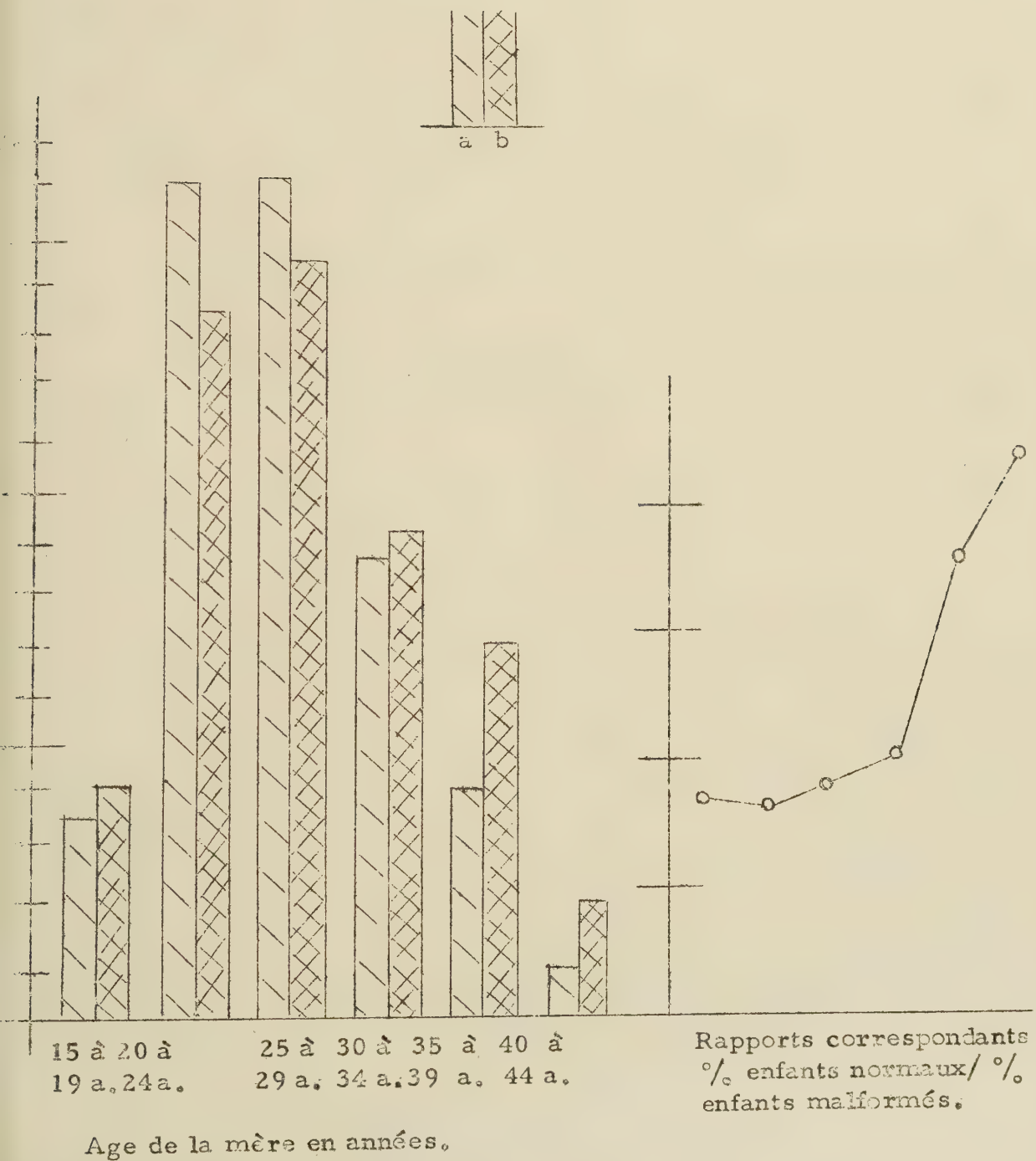
Sur 56 cas de malformations, dont 19 de l'extrémité céphalique, 8 du coeur et des gros vaisseaux, 9 du tube digestif, 3 des poulmons, 3 de la face et 5 des extrémités, il relève:

§ 22 fois des hémorragies durant la grossesse.

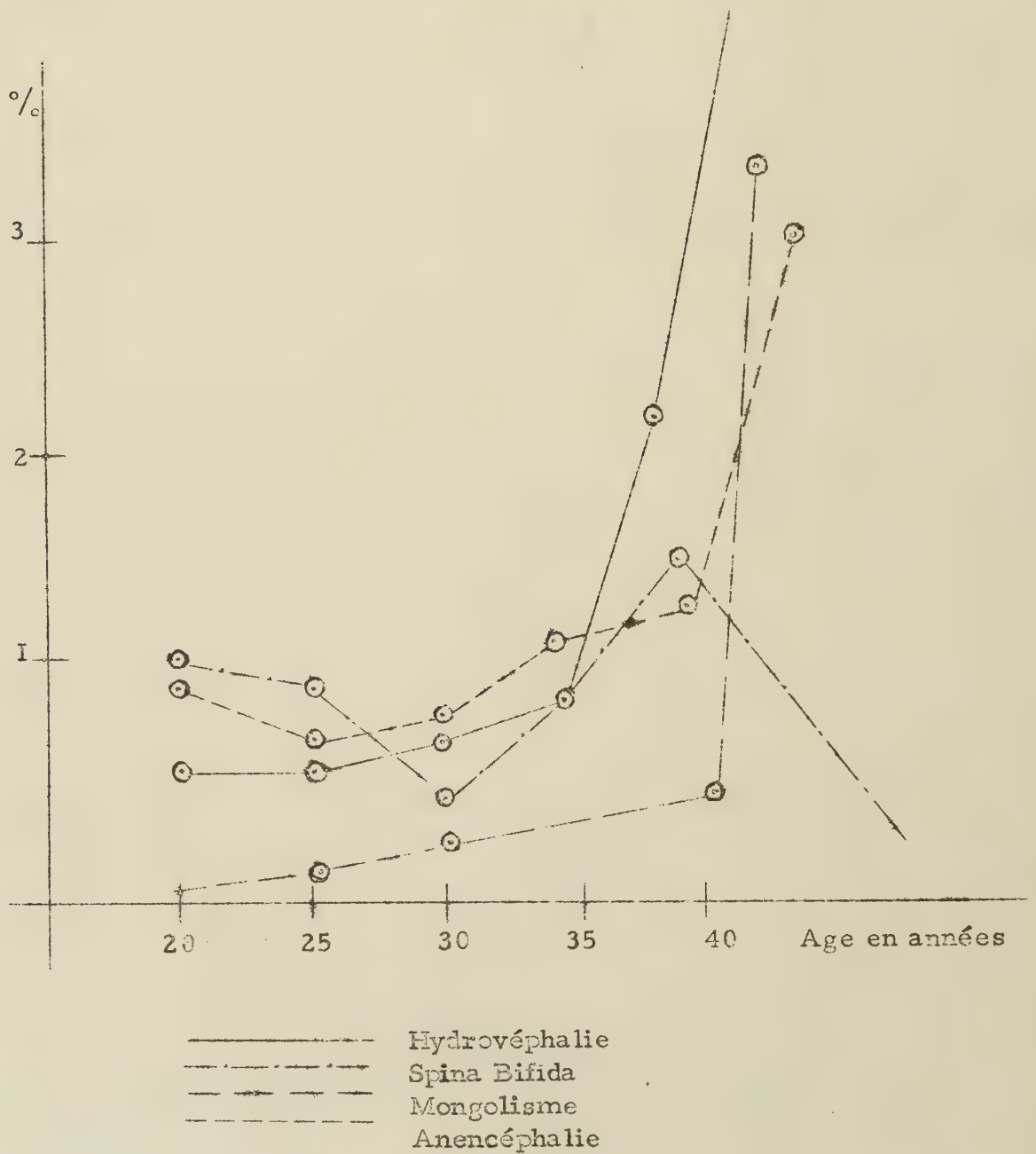
§§ 18 fois, des anomalies de l'insertion placentaire.

§§§ 16 fois la notion d'un avortement dans les antécédents éloignés.

Sur 607 naissances, d'après D.P. Murphy : A. Taux des enfants normaux (a) et des enfants porteurs de malformations (b) ; B. rapport du taux des enfants normaux au taux des enfants porteurs de malformations.



Fréquence d'apparition des malformations en fonction de l'âge de la mère, d'après H. Hegnauer.



§§§§ 16 naissances conçues en dehors du mariage.

§§§§§ 12 fois un accouchement ou un avortement dans les antécédents immédiats.

§§§§§§ 11 fois des troubles de la menstruation.

§§§§§§§ 5 fois un accident, ou une tentative d'avortement au cours de la grossesse.

D'autres auteurs ont publié des observations relatant des faits du même ordre :

Sur 140 mères ayant donné naissance à des enfants porteurs de malformations, D. P. Murphy (28) a noté que des signes d'anémie étaient décelables pendant la grossesse chez 69% d'entre elles.

Chez des femmes ayant eu des hémorragies, Carter (29) constate deux fois plus d'anomalies que chez des témoins: 2,72% contre 1,47%.

Landtman (30) note que les hémorragies de l'ante-partum sont 5 fois plus fréquentes chez les mères ayant donné naissance à des enfants malformés que chez les autres: 20,5% contre 4%.

Kotz, Parker et Kaufman (31) ont noté plus de malformations chez les enfants dont les mères avaient eu des menaces d'avortement pendant la grossesse que chez les autres: 4,9% contre 2,9%.

Turpin, Schutzenberger et Lefever (32) ont relevé l'augmentation du pourcentage des enfants malformés avec l'augmentation de l'âge de la mère.

Enfin, Chavez, Espero Vela, Simon et Dorbecker (33) ont relevé un pourcentage important (25%) de persistances du canal artériel dans les cardiopathies congénitales observées au Mexique dans des populations vivant à une altitude supérieure à 2.000 mètres.

Il leur est apparu en outre que ni l'hérédité, ni les infections de la mère au cours de la gestation, ni la syphilis, ni l'alcoolisme ne pouvaient être incriminés.

Mais ils notent que la même constatation a été faite par Rotta, dans un noyau de population vivant, au Pérou, à une altitude supérieure à 2.000 mètres, alors qu'un taux aussi élevé de persistances du canal artériel n'est noté nulle part ailleurs, ni en Amérique, ni en Europe.

Dans chacun de ces cas, l'anoxie a certainement pu intervenir dans la genèse des malformations observées. Mais il serait prématuré d'affirmer qu'elle ait agi seule.

Rien plus, il n'est pas même certain que chacune des causes précises impliquées dans le tableau clinique des cas présentés ait été le facteur des malformations. Il n'est pour s'en convaincre que de se rapporter à la série expérimentale de J. G. Wilson (XXI) :

§ Opérant sur le rat, l'auteur soumit des femelles gestantes à une saignée journalière, répétée trois jours consécutifs, à des stades variables de la gestation du 7^e au 15^e jours.

La valeur hématocrite fut vérifiée à l'occasion de chaque saignée, et dans la suite, au cours d'examens systématiques. Dans le but de vérifier la réalité de la grossesse, les auteurs laparotomisèrent les femelles dans les suites immédiates de la première saignée. Les femelles survivantes furent sacrifiées au 20^e jour de la gestation.

§§ Or, les embryons recueillis dans l'utérus des femelles qui allèrent jusqu'au terme des expérimentations furent trouvés exempts d'anomalies.

Tout se passa comme si l'anémie s'était montrée tout juste capable de provoquer deux conséquences extrêmes, sans aucun effet intermédiaire: soit son action fut inappréciable, soit au contraire elle entraîna la mort de la mère ou la résorption totale du contenu utérin.

La contradiction est flagrante, aussi bien avec les cas cliniques où des hémorragies apparues au cours de la gestation furent suivies de la naissance d'enfants malformés, qu'avec les constatations de Murphy, relevant un pourcentage important d'anémies durant la grossesse dans des cas de malformations.

Des expériences de J. G. Wilson, il advient donc que l'anoxie consécutive à la spoliation sanguine ne s'est pas révélée capable de manifester une action tératogène.

Plutôt que de chercher la raison de ce désaccord dans les conditions techniques de cette série expérimentale, il serait peut-être plus juste de remarquer que dans le cadre de la clinique, précisément, l'anoxie n'agit jamais non plus seule, comme conséquence d'une spoliation sanguine qui trouverait sa source dans des ponctions veineuses répétées. Les saignements de la grossesse témoignent de phénomènes pathologiques siégeant au niveau de la muqueuse utérine, et il semblerait bien, à en juger d'après les faits qui viennent d'être rapportés, que cette condition étiologique précise joue un grand rôle dans la genèse des malformations.

Ceci n'enlève rien à la signification générale de l'anoxie dans la tératogenèse humaine, mais a l'intérêt de montrer que l'interprétation de chaque cas particulier doit s'entourer des plus grandes précautions. Selon les cas, l'anoxie peut jouer seule un rôle, ou au contraire n'être que partie d'un faisceau d'actions pathogènes convergeant sur l'oeuf en nidation.

Mais on voit que la connaissance précise du contexte clinique est dans tous les cas le grand critère auquel il faut se référer pour juger du rôle exact joué par l'anoxie: ce n'est qu'après avoir éliminé de façon formelle toutes les autres causes connues susceptibles d'être à l'origine d'une malformation dans un cas clinique déterminé que l'on sera peut-être en droit d'incriminer l'anoxie seule, ou au contraire de lui concéder une importance partagée.

A l'heure actuelle, alors que le laboratoire s'efforce de son côté d'imiter la nature, l'étude de l'anoxie des stades précoces chez l'homme se base essentiellement sur l'anamnèse, et dans chaque cas particulier, il ne faut en attendre qu'une explication a posteriori de l'apparition de certaines malformations.

Comme ce n'est pas l'anoxie elle-même que l'examen peut prétendre dépister utilement, mais seulement les associations morbides dans lesquelles elle peut être impliquée, il se révèle finalement qu'une association déterminée a été suivie ou non de l'apparition d'une malformation: on obtient ainsi, non la preuve formelle de la responsabilité de l'anoxie, mais un argument en sa faveur, de plus ou moins haute probabilité.

Une stricte appréciation du contexte clinique sera évidemment nécessaire, si l'on veut éviter d'attribuer à l'anoxie un rôle que d'autres facteurs pathogènes ont pu assumer. Il est clair que cette appréciation sera souvent difficile, et fort large la part faite à l'hypothèse.

Sans vouloir préjuger de ce que peuvent éventuellement apporter dans l'avenir de nouvelles méthodes d'investigation, il semble qu'un certain degré de prévision sera rendu possible par l'interprétation statistique de collections étendues de cas cliniques. Il serait donc souhaitable qu'un soin très particulier soit apporté à l'établissement de l'enquête anamnétique au cours de la grossesse, et que cette enquête soit toujours effectuée avec l'arrière-pensée d'une malformation. Ainsi, les cas où se sera manifestée une malformation n'auront pas été malheureux en pure perte, mais auront constitué un pas de plus vers la compréhension du problème et vers sa solution.

C'est à cette condition que l'anoxie des stades précoces du développement, rejoignant les infections virales de la mère au cours de la grossesse, pourra contribuer à ouvrir à l'investigation clinique un domaine jusqu'ici réservé avant tout aux hommes du laboratoire: celui de la pathologie de l'embryogenèse.

CONCLUSIONS

1. L'étude expérimentale de l'action de l'anoxie sur l'oeuf dans les stades précoces du développement a révélé des résultats dans l'ensemble concordants chez les Amphibiens, chez les Oiseaux et chez les Mammifères.

2. L'anoxie peut entraîner la mort prématurée, ou des malformations de tous types.

a) Le résultat obtenu dépend de plusieurs facteurs que les expériences ont mis en évidence plus ou moins clairement selon le cas: § Le facteur le plus apparent est représenté par le stade de développement atteint par l'embryon au moment de l'exposition à l'anoxie. §§ L'intensité de l'anoxie, la durée de l'exposition et, chez les Mammifères, les réactions de l'organisme maternel interviennent également, mais leurs modalités d'action ont été moins bien précisées.

b) Les malformations obtenues ne sont pas spécifiques de l'agent étiologique qui, en l'occurrence, les a conditionnées: elles sont semblables à celles que d'autres agents tératogènes sont capables d'évoquer, et aussi à celles que l'on est amené à voir apparaître spontanément.

A l'échelle anatomique, les malformations obtenues sont des malformations par défaut, que l'on peut rapporter à l'inhibition de processus précis de la cinématique embryogénétique.

A l'échelle histologique, il a pu être constaté une sensibilité particulière du système nerveux central. Et, au sein de ce tissu, comme au niveau des vaisseaux, des réactions prolifératives sont apparues avec une grande fréquence.

3. Certaines des malformations obtenues sont très semblables, et dans quelques cas identiques, aux malformations observées en pathologie humaine.

Mais dans l'état actuel des moyens d'investigation de l'oeuf in utero, le diagnostic d'anoxie des stades précoces, même rétrospectif, reste très difficile.

C'est aux enquêtes anamnétiques systématiques que l'on doit pour l'instant avoir recours, afin de constituer des collections étendues de cas cliniques. L'interprétation statistique permettra peut-être secondairement de mettre au jour des corrélations capables de servir de base au diagnostic causal.

Faculté de Médecine
de Paris

VU:
LE DOYEN

VU
et permis d'imprimer
LE RECTEUR
DE L'ACADEMIE DE PARIS

BIBLIOGRAPHIE

Les références citées concernent: A. Les expérimentations qui ont servi de base au présent travail.- B. Des cas de malformations cardio-vasculaires observés chez l'homme et dont la confrontation avec les résultats expérimentaux obtenus par G. Schellong est intéressante.- C. Le problème de la syringomyélie et des tumeurs du système nerveux central.- D. Le problème de la fibroplasie rétro-lentale.- E. Des cas cliniques d'associations morbides paradoxales susceptibles d'être unifiées dans la conception d'une atteinte vasculaire systémique.- F. L'hypertrophie cardiaque des hautes altitudes.- G. Des travaux pouvant servir de base aux études histo-chimiques, comme le fit O. Leder.- H. L'anhydrase carbonique.- I. Des cas cliniques de malformations congénitales du système nerveux central consécutives à l'intoxication oxycarbonée de la mère pendant la grossesse.- J. Les observations tendant à montrer le rôle de l'anoxie dans la tératogénèse humaine.

A.

- I BUCHNER M. : Beitr.path.Anat.115,4,1955.
- II BUCHNER F., MAURATH J., REHN H.J. : Klin.Wschr.137,1946.
- III LEGENHARDT K.H. : Acta Genet.et Stat.Med.6,246,1956.
- IV DIETSCHKE A. : Beitr.path.Anat.115,4,1955.
- V GALLERA J. : Acta Anat.XI,4,1951.
- VI INGALLS T.H., CURLEY F.J., PRINDLE R.A. : Amer.J. of Dis.Child.80,34,1950.
- VII INGALLS T.H., TEDESCHI C.G., HELPERN M.M. : Amer.J. of Opht.35,3,1952.
- VIII LEDER O. : Beitr.Path.Anat.114,2,1954.
- IX MANGOLD O., WAECHTER H. : Die Naturwiss.12,1953.
- X MUSHETT W. : Beitr.path.Anat.113,3,1953.
- XI MAURATH J., REHN H.J. : Frankf.Z.Path.60,1949.
- XII NAUJCKS H. : Beitr.path.Anat.113,2,1953.
- XIII ROTHWEILER H.G. : Roux' Arch.145,1952.
- XIV RUBSAAMEN H. : Roux' Arch.143,1948.
- XV " " " " : Roux' Arch.144,1950.
- XVI " " " " : Beitr.path.Anat.112,1952.
- XVII SCHELLONG G. : Beitr.path.Anat.114,2,1954.
- XVIII TEDESCHI C.G., INGALLS T.H. : Amer.J.Obst.Gyn.71,1,1954.
- XIX UJIHIRO MURAKAMI, YOSHIRO KAMEYAMA, TAKEO KATO : The ann.rep. of the Res.Inst. of environ.Med. Nagoya Univ.1955.
- XX WERTHEMANN A., REININGER M., THOELLEN H. : Schw.Z.f.allg Path.u.Bakt.XIII,6,1950.
- XXI WILSON J.G. : Proc. of the Soc. for Exper.Biol.a.Med. 84,66,1953.

B.

- BONNET : Rev. de Med.23;109,255,335,418,481. 1903.
 BREDT H. : Virch.Arch.296,114,1935.-Erg.Path.30,77,1936.
 DOERR W. : Erg.Chirg.36,1,1950.
 EISENMENGER : Zschr.klin.Med.32,suppl.1,1897.
 GRABB M. : Helv.Paed.Acta.4,274,1949.
 GRABB M.,STOCKMANN M. : Helv.Paed.Acta.4,294,1949.
 HART C. : Virch.Arch.181,51,1905.
 HERXHEIMER G. : Missbildungen des Herzens und der grossen Gefässe,in E. Schwalbe: Die Morphologie der Missbildungen des Menschen und der Tiere,111,6, Fischer Jena,1910.
 HERZOG W. : Frankf.Z.Path.59,454,1948.
 MONCKEBERG J.G. : Die Missbildungen des Herzens,in Hencke-Lubarsch: Handbuch der spez.Path.u.Hist. des Menschen,2, Springer Berlin,1924.
 MÜLLER H. : Dtsch.Arch.klin.Med.133,316,1920.

C.

- BUBAK E. : Zbl.Physiol.21,97,1907.
 DRASTICH L. : Z.vergl.Physiol.2,632,1925.
 FISCHER A. : Beitr.path.Anat.41,536,1907.
 GNIESER E. : Beitr.path.Anat.95,268,1935.
 KERNOHAN J.W.,ADSON A.W.,WOLTMANN H.W. : Arch. of Neurol.25, 679,1931.
 KRAUSE F.,TER BAAK J. : Proc.roy.Acad.Amsterdam,34,175,1931.
 NIESE K. : Inaug.-Diss.,Tübingen,1934(Zbl.Neur.75,334,1935).
 PETTE H.,KORNEYE S. : Dtsch.Z.Nervenhk.117,371,1931.
 PICK A. : Arch.Psych.5,1874.
 RIEDEL O. : Dtsch.Z.Nervenhk.63,97,1919.
 SIMON T. : Arch.Psych.5,108,1874.
 STAEMMLER M. : Hydromyelia, Syringomyelia und Gliose, Springer Berlin,1942.

D.

- ASHTON N.,WARD B.,SERPELL G. : Brit.J.Opht.37,513,1953.-Brit. J.Opht.38,397,1954.
 BEDROSSIAN R.H.,CARMICHAEL P.,RITTER J. : Am.J.Opht.37,78,1954.
 CAMPBELL K. : Med.J.Austr.38,48,1951.
 GROSSE M.,EVANS P.J. : Arch.Opht.48,53,1952.
 FORRESTER R.M.,JEFFERSON E.,NAUNTON W.J. : Lancet.2,258,1954.
 GOLDMAN H.,TOBLER W. : Schw.med.Wschr.82,381,1952.
 GORDON H.H.,LUBCHENKO L.,HIX I. : Bull.John Hopkins Hosp.94, 34,1954.

- GYLLENSTEN L.J., HELLSTROM B.E. : Acta Paed. 41, 577, 1952. - Acta Paed. 43, 131, 1954. - Amer. J. Opht. 39, 4, 1955.
- HEATH P. : Arch. Opht. 44, 245, 1950.
- HUGGERT A.H. : Acta Paed. 42, 147, 1953. - Acta Paed. 43, 327, 1954.
- INGALLS T.H. : Pediatrics. 315, 1948. - Nem England J. Med. 243, 67, 1950. - J.A.M.A. 138, 261, 1948.
- JEFFERSON E. : Arch. Dis. Childr. 27, 329, 1952.
- KLIEN B. : Arch. Opht. 41, 533, 1949.
- KRAUSE A.C. : Arch. Opht. 36, 387, 1946.
- LANMAN J.T., GUY L.P., DANCIS J. : J.A.M.A. 155, 223, 1954.
- LOCKE J.C. : Arch. Opht. 51, 73, 1954.
- OWENS W., OWENS E. : Tr. Am. Acad. Opht. 53, 18, 1948.
- PATZ A. : Tr. Am. Acad. Opht. 58, 45, 1954. - Am. J. Opht. 38, 291, 1954.
- PATZ A., EASTHAM A., HIGGINBOTHAM D.H., KLEH T. : Amer. J. Opht. 36, 1511, 1953.
- PATZ A., HOECK L.E., DE LA CRUZ E. : Am. J. Opht. 37, 78, 1954.
- RYAN H. : Am. J. Opht. 35, 329, 1952.
- SZEXCZYK T.S. : Am. J. Opht. 34, 1649, 1951.
- ZACHARIAS L., REYNOLDS W.E., CHISHOLM J.F. jr., KING M.J. : Am. J. Opht. 38, 317, 1954.

E.

- cf. dans la division D: Heath P., Ingalls T.H., Klien B., Krause A.C., Owens W. et Owens E., Szewczyk T.S.
- CARLETON A., ELKINGTON J.S., GREENFIELD J.G., ROBB-SMITH A.H.T. : Quart. J. Med. 11, 203, 1942.
- HESS H.J., MOHR G.J., BARTEIME P.F. : The physical and mental Growth of prematurely Born Children, University of Chicago Press, p. 190, 1934.
- POTTER E.L. : Arch. Path. 46, 87, 1948.
- ROBBINS S.L. : Boston M. Quart. 3, 7, 1952.
- TEDESCHI C.G. : Riv. sper. Freniatr. 56, 497, 1932.
- VOGEL F.S., Mc CLENAHAN J.L. : Am. J. Path. 28, 701, 1952.
- WATSON W.L., Mc CARTHY W.D. : Surg. Gynec. a. Obst. 70, 569, 1949.

F.

- 1 ALTLAND P.D., HIGHMAN B. : Am. J. Physiol. 167, 261, 1951.
- 2 BECKER E.L., COOPER R.G., HATAWAY G.D. : J. appl. Phys. 8, 166, 1955.
- 3 BECKER E.L. : Am. J. Physiol. 183, 2, 1955.
- 4 Mc MAHON H.E. : Am. J. Path. 13, 845, 1937.
- 5 MOORE C., PRICE D. : J. Exp. Zool. 108, 171, 1948.
- 6 ROTTA A. : Rev. argent. Cardiol. 10, 186, 1943.
- 7 ROTTA A. : Am. Hearth. J. 33, 669, 1947.
- 8 VAN LIERE E.J., STICKNEY J.C. : J. Av. Med. 14, 194, 1943.
- 9 VAN LIERE E.J., FEDOR E.J. : Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 88, 676, 1955.

G.

- ALLMANN H.W. : Naturforsch. 46, 138, 1949. - Naturw. 348, 1952. - Z. Krebsforsch. 58, 632, 1952.
- BARNUM C.P., HUSEBY R.A. : Arch. of Bioch. 19; 1, 1948. - Fed. Proc. (Am. Soc. Exp. Biol.) 8, 182, 1949.
- BRACHET J. : Enzymologie (Den Haag) 10, 87, 1941. - Chemical Embryology, Intersc. Publ. New-York, 1950. - Experientia. 56, 1950. - Experientia. 344, 1951.
- BORSOOK H.C., DEASY L., HAAGEN-SMITH A.H., KEIGHLEY G., LOWY P.H. : J. Biol. Chem. 184, 529, 1950.
- BULLOUGH W.S., JOHNSON M. : Nature. 488, 1951. - Exp. Cell. Res. 2, 445, 1951. - Proc. roy. Soc. 138, 562, 1951.
- CAGLIANUT B. : Z. Zellforsch. 34, 471, 1949.
- CHANTRENNE H. : Bioch. e. Bioph. Acta. 1, 437, 1947.
- CASPERSSON T. : Naturw. 33, 1941. - Cell Growth and Cell function, W.W. Norton New-York, 1950.
- CASPERSSON T., LANDSTROM-HYDEN H., AQUILONUS L. : Chrom. 2, III, 1941.
- CASPERSSON T., THORELL B. : Chrom. 2, 132, 1941.
- DAVIDSON J.N., MC LINDOC W.H., SMELLIE R.M.S. : Biochem. 49, 36, 1951.
- DOUNCE A.L., TISHKOFF G.H., BARNETT S.R., FRUR R.M. : J. Genet. Physiol. 33, 629, 1950.
- DROCHMANN P. : Experientia. 421, 1947.
- GRUNDMANN E., MARQUARDT H. : Naturw. 557, 1953.
- HALL T.S., MCOG F. : J. exp. Zool. 109, 339, 1948.
- HUBER P. : Z. Zellforsch. 34, 429, 1949.
- JOHNSON R.B., ACKERMANN W.W. : J. Biol. Chem. 200, 263, 1953.
- JUNI E., KARNER M.D., REINER J.M., SPIEGELMA?? S. : Arch. of Bioch. 18, 387, 1948.
- LANG K. : Der intermediäre Stoffwechsel, Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1952.
- MARSHAK A. : J. cell. a. comp. Phys. 32, 381, 1948.
- MARSHAK A., VOGEL H.J. : J. cell. a. comp. Phys. 36, 97, 1950.
- POTTER VAN R., SYLE G.L., SCHNEIDER W.C. : J. Biol. Chem. 190, 293, 1951.
- SEIFTER S., MUNTWYLER E., HARKNEN D.M. : Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 75, 46, 1950.
- SICKWITZ P. : J. Biol. Chem. 195, 549, 1952.
- SICKWITZ P., ZAMENICK P.C. : Fed. Proc. (Am. Soc. Exp. Biol.) 10, 246, 1951.
- THORELL B. : Tenth Congr. Scand. Path. a. Bakt., Bergen, 182, 1952.
- TONDURY G., CAGLIANUT B. : Biol. Rev. 26, 28, 1951.
- ZENTHEN E. : C. r. tr. Lab. Carlsberg, Sec. Chim. 25, 191, 1946. - Pubbl. d' Staz. Zool. Napoli. 23, suppl. 47, 1951.

H.

- COMMEN R.H. : J. Agr. Sci. 31, 75, 1941.
- GOOR H.V. : Enzymiol. 13, 75, 1949.

- KEILIN D., MANN T. : Biochem. J. 34, 1163, 1940.
 LUTWAK-MANN C. : J. Embr. exp. Morph. 3, 1, 1954. - J. Endocr. 11, XI, 1954. - J. Endocr. 13, 26, 1955.
 LUTWAK-MANN C., AVERILL R. L. W. : J. Endocr. 11, XII, 1954.
 LUTWAK-MANN C., LASER H. : Nature, London, 173, 268, 1954.
 MASON C. A., FISCHER M. I. : Arch. Bioch. 36, 485, 1952.
 MILDRED N. U., GOUGHTON F. J. W. : J. Physiol. 80, 113, 1933.
 MILLER W. H., DESSERT A. M., ROBLIN R. C. : J. Am. Chem. Soc. 72, 1950.
 PHILPOT F. J., PHILPOT J. S. L. : Biochem. J. 30, 1936.

I.

- DESCLAUX P., SOULAIRAC A., MORLON C. : Arch. fr. Ped. 3, 3, 1951. -
 Bull. Acad. Med. 35, 281, 1951.
 LOMBARD J. : Thèse Médecine, Nancy, 1950.
 ZOURBAS M. : Ann. Ped. 4, 513, 1947.

J.

- 1 WINKEL F. : Ueber die Missbildung von ektopisch entwickelten Früchten, Bergmann Wiesbaden, 1902.
- 2 MALL F. P. : J. Morph. (Am.) 19, 1, 1908.
- 3 SCUTTLEWORTH G. E. : Brit. J. Med. 661, 1909.
- 4 MURPHY D. P. : Am. J. Dis. Childr. 51, 1007, 1936.
- 5 BLEYER A. : Am. J. Dis. Childr. 55, 79, 1938.
- 6 HEGNAUER H. : Geburtsh. u. Frauenhkl. 11, 777, 1951.
- 7 GEYER H. : Zur Aetiologie der mongoloiden Idiotie, 6, Thieme Leipzig, 1939.
- 8 GREENHILL J. P. : Am. J. Obst. 37, 624, 1939.
- 9 AIGNER K. : Zbl. Gynäk. 884, 1940.
- 10 KAMMEIER O. F. : Anat. Rec. (Am.) 34, 365, 1927.
- 11 UNTERRICHTER L. v. : Med. Welt. 9, 219, 1935.
- 12 PRIEBE G. : Inaug.-Diss., Berlin, 1938.
- 13 ERNST J. : Erbarst. 10, 83, 1942.
- 14 MERZ W. : Ueber congenitalen Femurdefekt, Inaug.-Diss., Zürich, 1929.
- 15 RIES E. : Frankf. Z. Path. 36, 363, 1928.
- 16 CATEL W., KRAUSPE C. A. : Kinderhkl. 129, 1, 1930.
- 17 SCHROEDER H. : Neur. 163, 390, 1938.
- 18 BEIDLEMANN B. : Am. J. Ment. Def. 50, 35, 1945.
- 19 BENHOLDT-THOMSEN : Z. Kinderhkl. 53, 181, 1932.
- 20 LENZ F. : in: menschliche Erblehre u. Rassenhygiene, Bauer-Fischer-Lenz, Lehmann München, 1, 4, 1936.
- 21 INGALLS T. H. : Am. J. Dis. Child. 74, 147, 1947.
- 22 KLEBANOW D. : Dtsch. Med. Wschr. 606, 1949.
- 23 KIEWE L. : Z. orth. Chir. 59, 1933.
- 24 WEIDEMANN K. : Ueber zwei seltene Missbildungen des Herzens, Inaug.-Diss., Marburg, 1936.
- 25 BENDA C. : Mongolism and Cretinism, Grune and Stratton, New-York, 1946.

- 26 SCHULZ R. : Hemmungsmisbildung des Gehirns und des Rückenmarks aus äussere Ursache, Inaug.-Diss., Berlin, 1939.
- 27 BENEDEK A. : Z. Geburtsh. 122, 106, 1941.
- 28 MURPHY D.P. : Congenital malformations. A study of parenteral characteristics with special reference to the reproductive process, Univ. Pennsylvania Press, Philadelphia, 1947.
- 29 CARTER C.O. : J. Obst. Gyn. 57, 897, 1950.
- 30 LANDETMANN B. : Arch. Dis. Child. 23, 237, 1948.
- 31 KOTE J., PARKER F., KAUFMAN M.S. : J. clin. Endocr. 1, 838, 1941.
- 32 TURPIN R., SCHUTZENBERGER R.P., LEFEVER P. : Sem. Hop. 76, 1, 1953.
- 33 CHAVEZ I., ESPERO VELA J., SIMON R., DORBECKER N. : Arch. Inst. Card. Mexico. 23, 687, 1953.

